

Aus dem Institut für Pathologie
im städtischen Auguste-Viktoria Krankenhaus
Leiter: Professor Dr. med. F. Niedobitek

**Histologische und muzinhistochemische Untersuchungen
zur Frage der Schleimhautveränderungen in der
Umgebung von Dickdarmkarzinomen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Eva Krobs geb. Teubner
aus Berlin
1985

Aus dem Institut für Pathologie
im städtischen Auguste-Viktoria Krankenhaus
Leiter: Professor Dr. med. F. Niedobitek

Histologische und muzinhistochemische Untersuchungen
zur Frage der Schleimhautveränderungen in der
Umgebung von Dickdarmkarzinomen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Eva Krobs geb. Teubner
aus Berlin
1985

Referent: Professor Dr. med. F. Niedobitek

Korreferent: Professor Dr. med. U. Gross

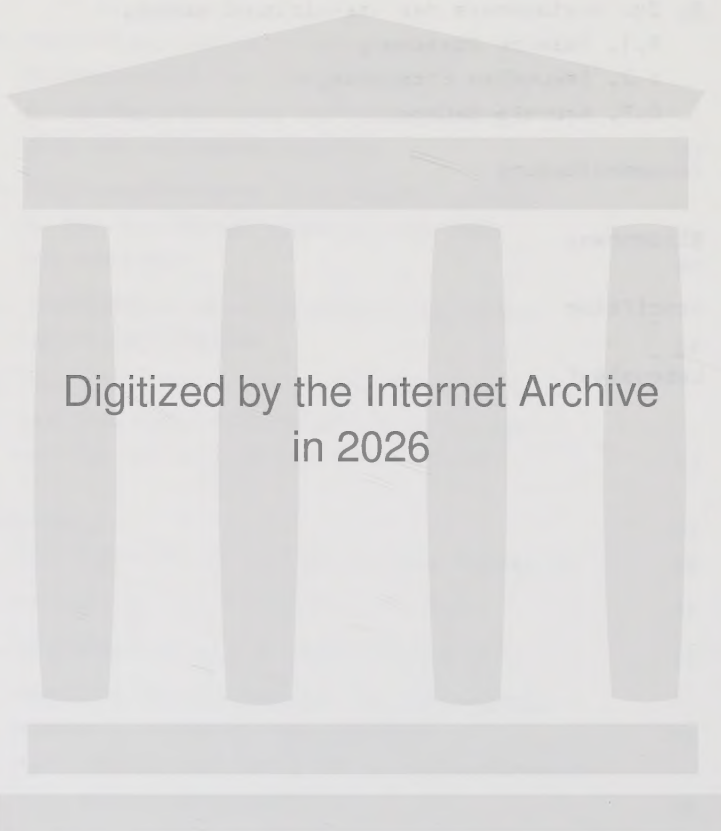
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26.3.1985

Inhaltsverzeichnis	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	6
II. Material und Methodik	10
III. Ergebnisse	21
1. Morphologie der Schleimsubstanzen in der einzelnen Becherzelle	21
2. Quantitative Ergebnisse der Becher- zellmuzine in normaler Schleimhaut	22
2.1. Schleimgehalt der Becherzellen in cranio-caudaler Richtung	22
a) Neutrale Schleimsubstanzen	22
b) Saure Schleimsubstanzen	26
c) Sulfomuzin	29
2.2. Schleimgehalt der Becherzellen in den verschiedenen Krypten- abschnitten	33
a) Neutrale Schleimsubstanzen	33
b) Saure Schleimsubstanzen	35
c) Sulfomuzin	37
3. Morphologische und histochemische Befunde der transitional mucosa	41
3.1. Morphologische Teilmerkmale der transitional mucosa	41
3.2. Quantitative Ergebnisse der Becherzellmuzine in der transitional mucosa	45
a) Neutrale Schleimsubstanzen	45
b) Saure Schleimsubstanzen	47
c) Sulfomuzin	49

3.3. Schleimgehalt der Becherzellen in der transitional mucosa in den verschiedenen Kryptenabschnitten	51
a) Neutrale Schleimsubstanzen	51
b) Saure Schleimsubstanzen	53
c) Sulfomuzin	55
4. Morphologische und histochemische Veränderungen der transitional mucosa in Abhängigkeit vom Differenzierungs- grad des Dickdarmkarzinoms	57
5. Teilmerkmale einer transitional mucosa in der Dickdarmschleimhaut entfernt vom Karzinom	61
6. Teilmerkmale einer transitional mucosa bei Kontrollfällen	64
7. Histologische und histochemische Befunde von Adenomen, hyperplastischen Polypen und der sie umgebenden Schleimhaut	72
IV. Diskussion	75
1. Zur Adenom-Karzinom-Sequenz des Dickdarms	75
2. Definition der transitional mucosa	75
3. Differenzierung der Becherzellmuzine	76
4. Kranio-kaudaler Gradient der Becherzell- muzine in normaler Schleimhaut	77
4.1. Becherzellmuzine in den verschiedenen Kryptenabschnitten	79
5. Morphologie der transitional mucosa	80
5.1. Histologische Befunde	80
5.2. Häufigkeit der histologischen und zytologischen Teilmerkmale	80
5.3. Muzinhistochemische Befunde	82
5.4. Becherzellmuzine in den verschiedenen Kryptenabschnitten	83

6. Zur Morphologie der transitional mucosa in Abhängigkeit von Tumordifferenzierung und Infiltrationstiefe	84
7. Schleimhautumbauzeichen außerhalb der typischen transitional mucosa	84
8. Zur Histogenese der transitional mucosa	85
8.1. Primäre Entstehung	85
8.2. Sekundäre Entstehung	86
8.3. Kausale Genese	88
V. Zusammenfassung	90
Bildanhang	93
Schrifttum	97
Lebenslauf	102



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung und Fragestellung

Die besonders in den Industrienationen zu beobachtende Häufigkeitszunahme des Dickdarmkarzinoms (BURKITT 1971, BETZLER 1979) hat weltweit zu Bemühungen geführt, einerseits dessen Risikofaktoren aufzudecken und andererseits morphologisch sichtbare Frühveränderungen bzw. Vorstadien zu erkennen. Neben einer möglichst frühzeitigen Erfassung der Adenome, aus denen ein großer Teil der Karzinome hervorgeht, wurde das Interesse auch auf Umbauvorgänge der Schleimhaut in der Umgebung von Dickdarmkarzinomen gelenkt (FILIPE 1969, 1972, 1984, FILIPE und BRANFOOT 1974, 1976, DAWSON und FILIPE 1976, SAFFOS und RHATIGAN 1977, RIDELL und LEVIN 1977, SHAMSUDDIN et al. 1981, SCHNEIDER et al. 1983).

Schon 1969 wurde von FILIPE auf entsprechende Befunde in der näheren und weiteren Umgebung von Dickdarmkarzinomen hingewiesen, die heute unter dem Begriff der sog. Übergangsschleimhaut bzw. 'transitional mucosa' bekannt sind.

Es handelt sich um strukturelle und histochemische Abweichungen vom normalen Schleimhautbild, deren Hauptmerkmale eine mehr oder weniger starke Verlängerung der Krypten, Kryptenerweiterungen, - verdrehungen und - verzweigungen sowie eine Vermehrung und dichtere Lagerung der Becherzellen sind. Histochemisch sollen in einer derart umgebauten Schleimhaut Sialomuzine gegenüber Sulfomuzinen wesentlich überwiegen (FILIPE 1969, 1972, FILIPE und BRANFOOT 1974, 1976, DAWSON und FILIPE 1976, SAFFOS und RHATIGAN 1977, RIDELL und LEVIN 1977, SHAMSUDDIN et al. 1981).

Seitdem von SPICER Methoden zur Differenzierung von Sialo- und Sulfomuzinen erarbeitet wurden, sind diese häufig auch zur Untersuchung der normalen und umgebauten Dickdarmschleimhaut herangezogen worden (SPICER 1965). Die Frage, ob es sich bei der sog. 'transitional mucosa' um eine primäre - also der Tumorentstehung vorausgehende - oder um eine sekundäre Schleimhautveränderung als Folge des Dickdarmkarzinoms handelt,

ist bis in die jüngste Zeit Gegenstand zahlreicher Diskussionen gewesen, welche offensichtlich noch nicht zum Abschluß gekommen sind (FILIPE 1969, 1972, 1984, SHAMSUDDIN et al. 1981, SCHNEIDER et al. 1983, ISAACSON und ATTWOOD 1979, LISTINSKY und RIDELL 1981).

Von SHAMSUDDIN wurde 1981 auf die Möglichkeit der Erarbeitung eines Screeningverfahrens für die Erkennung einer Risikogruppe zur Entwicklung eines Dickdarmkarzinoms durch den Nachweis der sog. 'transitional mucosa' hingewiesen. Der Autor gehört zu der Gruppe von Untersuchern, die eine in dieser Weise umgebaute Schleimhaut als präkanzerös und nicht als sekundär tumorbedingt ansehen. Da es sich um eine in der Regel zwar verbreiterte, nicht aber im Sinne einer polypösen Bildung vorgewölbte Schleimhaut handelt, dürfte sie radiologisch und endoskopisch nicht oder nur schwer von einer normalen Mukosa unterscheidbar sein. Somit wäre zu ihrer Erfassung eine Gewebsentnahme aus allen Abschnitten des Colon mit anschließender histologischer und histochemischer Untersuchung der gewonnenen Biopate erforderlich. Ein solches Vorgehen wäre in der Praxis nur schwer durchführbar und läßt Screeninguntersuchungen problematisch erscheinen.

Qualitativ gleichartige Befunde wie in der Umgebung von Dickdarmkarzinomen wurden von verschiedenen Autoren jedoch auch bei anderen Dickdarmerkrankungen wie der Divertikulose (FILIPE 1969, SHAMSUDDIN 1982), der Darmendometriose, bei Metastasen von Tumoren, die nicht aus dem Colon stammen (LISTINSKY und RIDELL 1981), bei Ulcera und nach Kolostomien (ISAACSON und ATTWOOD 1979), sowie bei einem analen malignen Melanom (GREAVES et al. 1980) beobachtet.

Bei der histochemischen Untersuchung ist zu berücksichtigen, daß vom Colon coecum bis zum Rektum die Menge der Sulfomuzine in den Becherzellen zunehmen soll (SCHNEIDER et al. 1983). Neutrale Schleimsubstanzen sollen in den proximalen reichlicher als in den weiter distal gelegenen Anteilen des

II. Material und Methodik

Untersucht wurden insgesamt 52 Dickdarmresektate.

In 38 Fällen bestand ein Dickdarmkarzinom. 14 Präparate dienten als Kontrollgruppe. Es handelte sich um 7 Fälle mit schwerer Divertikulose des Colon sigmoideum, um 3 Fälle mit Teilresektion des Colon transversum wegen ausgedehnter tryptisch-hämorrhagischer Pankreatitis und partieller Darmwandnekrose, um eine massive Divertikelblutung im Colon ascendens, um 2 Fälle mit Darmendometriose und um einen Fall mit Strahlencolitis. In diesem Zusammenhang muß betont werden, daß Präparate von Darmgesunden als Kontrollkollektiv nicht zur Verfügung stehen, da für derartige Untersuchungen der Erhaltungszustand der Dickdarmschleimhaut bei der Obduktion wegen postmortalen Autolyse nicht gut genug ist.

Bei den Karzinomdärmen war der Tumor 8 mal im Colon ascendens, 4 mal im Colon transversum, 3 mal im Colon descendens, 11 mal im Colon sigmoideum und 12 mal im Rektum lokalisiert.

Adenome lagen in 6 Karzinomdärmen, hyperplastische Polypen in ebenfalls 6 anderen Präparaten vor, wobei ein Nebeneinander beider Polypenformen in unseren Schnittpräparaten nicht zu beobachten war.

Die Stadieneinteilung der Tumoren erfolgte nach der DUKES-Klassifikation (vergleiche OTTO, WANKE, ZEITLHOFFER 1976). Diese berücksichtigt das Ausmaß der Infiltrationstiefe und das Vorkommen von Metastasen. Danach handelte es sich in nur einem Fall um DUKES A, in 15 Fällen um DUKES B und in 22 Fällen um DUKES C. Eine Unterteilung in C1 und C2 erfolgte nicht.

Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Stadieneinteilung und histologischer Differenzierungsgrad sind aus den Tabellen I, II. und III ersichtlich.

Tabelle III

Darmanteile der
Kontrollfälle

E.Nr.	Alter	Geschlecht	Diagnose
16698/82	52	♀	Pankreatitis, paracoliche Nekrosen
20085/82	75	♀	Ileitis, Divertikulose
2665/83	76	♀	Divertikulose
7253/83	59	♀	Divertikulose
9438/83	51	♂	Divertikulose
13740/83	58	♂	Divertikulose
2183/84	60	♂	Divertikulose
141/84	64	♀	Divertikulose
3886/84	63	♂	Darmwandnekrose bei Pankreatitis
8386/84	49	♂	Pankreatitis, paracoliche Nekrosen
9151/84	48	♂	Divertikulose, Peridivertikulitis
9727/84	82	♀	Strahlencolitis
5973/80	52	♀	Endometriose der Dickdarmwand
984/80	42	♀	Endometriose der Dickdarmwand

Die frisch übersandten Operationspräparate wurden nach sorgfältiger Entfernung des anhaftenden Fettgewebes an der Taenia libera aufgeschnitten und unter leichtem Zug an der Lamina muscularis propria auf eine Korkplatte aufgespannt. Das Präparat wurde 24 Std. in einer 10%-igen Calcium-Formol-Lösung (2% Calciumacetat) fixiert. Der der Schleimhautoberfläche anhaftende Schleim wurde sorgfältig mit einer Hand-dusche entfernt. Das Präparat wurde dann in seiner vollen Größe, gegebenenfalls auch im Detail fotografiert. Grundsätzlich wurden 3 cm lange Gewebsstücke vom proximalen und distalen Resektionsrand sowie vom Tumor mit unmittelbarer Umgebung - proximal und distal - entnommen, sodaß minimal 4 Gewebseblöcke zur Verfügung standen. In den meisten Fällen untersuchten wir zusätzlich weitere Präparate aus gleichzeitig vorhandenen Polypen und bei längeren Resektaten auch Gewebe aus Abschnitten, die zwischen Tumor und Resektionsrändern lagen. Die Präparate wurden in Paraffin eingebettet. Es wurden 6-8 mm dicke Schnitte angefertigt.

Folgende Färbungen kamen zur Anwendung:

- 1) Hämatoxylin-Eosin (HE)
- 2) Perjodsäure-Schiff's Reaktion (PAS)
- 3) Alcian-Blau-Färbung pH 2,5 (AB pH 2,5)
- 4) High-Iron-Diamin (HID)

Die von verschiedenen Autoren angegebene Kombinationsfärbung Alcian-Blau pH 2,5/ HID wurde nicht verwendet, da sich in Vorversuchen herausgestellt hatte, daß eine Differenzierung der Sulfomuzine von den übrigen sauren Schleimsubstanzen nicht sicher genug möglich war. In den meisten Becherzellen des Dickdarms liegt offenbar ein Gemisch von Sialo- und Sulfomuzinen vor, und färberisch lassen sich diese Schleimsubstanzen nicht ausreichend bezüglich ihrer Quantitäten abgrenzen.

Mit der P e r j o d s ä u r e - S c h i f f 's Reaktion (PAS) werden alle Mukosubstanzen, die Hexosen oder Desoxyhexosen mit benachbarten Glycol-Gruppen besitzen, Glycogen und neutrale Mukosubstanzen angefärbt. Neutrale Mukosubstanzen enthalten neutrale Zucker wie D-Glucose, D-Galaktose, D-Mannose, L-Fucose und N-Acetyl-Derivate von Hexosaminen (FILIFE und BRANFOOT 1976). Die benachbarten OH-Gruppen werden durch Perjodsäure zu Dialdehyden oxidiert. Mit Schiff's Reagenz reagieren die Dialdehyde zu purpurroter Färbung. Die PAS-Reaktion zeigt also benachbarte OH-Gruppen, die nur bei neutralen und einigen wenigen sauren Mukosubstanzen vorkommen (FILIFE und BRANFOOT 1976).

Durchführung der PAS-Färbung:

Die Paraffinschnitte wurden in einer absteigenden Alkonolreihe entparaffiniert. Danach wurde 30 Min. mit Perjodsäure oxidiert. Die Schnitte wurden 10 Min. in Aqua dest. gespült. Danach erfolgte die Färbung in Schiff's Reagenz für 5-10 Min. Nach weiterer 10 minütiger Wässerung in fließendem Leitungswasser wurden die Schnitte 5 Min. lang mit Hämalaun nach Mayer gegengefärbt. Es wurde dann in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert und mit Eukitt eingedeckt. Es resultierte eine leuchtend purpurrote Färbung für alle neutralen Schleime.

A l c i a n - B l a u ist ein kationischer Farbstoff. Dieser positiv geladene Farbstoff reagiert mit den sauren negativ geladenen Gruppen der sauren Mukosubstanzen. Diese sind bei den Sialomuzinen die Carboxylgruppen und bei den Sulfomuzinen die Sulfatgruppen. In diesen Untersuchungen wurde die Alcian-Blau-Färbung bei pH 2,5 durchgeführt. Bei diesem pH-Wert färben sich Sulfo- und Sialomuzine gemeinsam an. Man erfaßt also den gesamten Gehalt an sauren Mukosubstanzen. Bei pH 2,5 liegen die Carboxyl- und Sulfatgruppen in ionisierter Form vor und können beide mit dem positiv geladenen Alcian-Blau reagieren. Bei pH 1,0 liegen dagegen nur noch die

Sulfatgruppen in dissoziierter Form vor (unterschiedlicher PK-Wert, FILIPE und BRANFOOT 1976, LEV und SPICER 1964, SPICER 1965).

Durchführung der Alcian-Blau-Färbung pH 2,5:

Nach der Entparaffinierung wurden die Schnitte für 10 Min. in einer 3%-igen Essigsäurelösung angesäuert, danach erfolgte die Färbung in einer Alcian-Blau-Lösung mit pH 2,5 für 30 Min. Nach einem 1-2 minütigen Spülen in Leitungswasser wurden die Präparate in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und mit Eukitt eingedeckt.

Die sauren Muzine des Epithels färbten sich leuchtend blau an. Da durch die hohe Zahl an Becherzellen in der Dickdarmschleimhaut die topografische Orientierung durch die schleimhaltigen Epithelien an den Präparaten ohne weiteres möglich war, konnte auf die sonst übliche Kernecht-Gegenfärbung verzichtet werden.

Zur selektiven Anfärbung der Sulfomuzine wurde die H i g h - I r o n - D i a m i n - F ä r b u n g nach SPICER (1965) durchgeführt. Da eine exakte Arbeitsvorschrift für diese Färbung nicht vorlag, waren zur Erzielung optimaler Färbegergebnisse einige Vorversuche notwendig. Diese betrafen die Temperatur der Farblösung, den pH-Wert, die Einwirkzeit des Farbstoffes und eine eventuelle vorherige Perjodsäureoxidation.

Die besten Ergebnisse wurden bei folgendem Vorgehen erzielt: Die Präparate wurden 24 Std. im Brutschrank bei 36°C gefärbt (pH-Wert der Farblösung 1,9-2,4). Auf eine vorherige Perjodsäureoxidation wurde verzichtet.

Durchführung der High-Iron-Diamin-Färbung:

Um eine unspezifische Anfärbung der Zellkerne zu verhindern, wurden die Präparate einer Feulgenhydrolyse ausgesetzt, die durch 10 minütige Behandlung der Schnitte mit 1N HCL bei 60°C

erzielt wurde. Nach 5 minütiger Wässerung mit fließendem Wasser erfolgte die 24 stündige Färbung in Diaminlösung:
120 mg N,N Dimethyl- m - phenylendiamin (HCL)₂

20 mg N,N Dimethyl- p - phenylendiamin (HCL)₂

50 ml H₂O

lösen und mit Na₂HPO₄ auf pH 3,8-4,0 einstellen. Durch Zugabe von 1,4 ml 10%-iger FeCl₃-Lösung wird ein pH-Wert von 1,9-2,4 erreicht.

Die Präparate wurden in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und mit Eukitt eingedeckt.

Sulfomuzin färbte sich selektiv dunkel-violett an.

Die HE-Schnitte wurden zur qualitativen histologischen Untersuchung herangezogen. Außerdem wurden an ihnen die Messungen zur Bestimmung der Schleimhautdicke durchgeführt.

Im einzelnen wurden folgende histologische Merkmale erfaßt:

1) Differenzierungsgrad der Karzinome, Infiltrationstiefe und Metastasen in den regionären Lymphknoten.

2) Bei den Polypen wurde eine Differenzierung in Adenome (tubulär, tubulo-villös, villös) und hyperplastische Polypen vorgenommen und außerdem der Dysplasiegrad (nach MORSON und KONISHI 1980) ermittelt.

3) Die an die Karzinome, bzw. Adenome angrenzende Übergangsschleimhaut ('transitional mucosa') sowie die nicht umgebaute Dickdarmschleimhaut wurde nach folgenden Merkmalen beurteilt, wobei das Ergebnis jeweils für die einzelnen Schnittpräparate getrennt in Erhebungsbögen eingetragen wurde:

A) Krypten: Länge, Weite, Verlauf sowie eventuell vorkommende Verzweigungen und Knospenbildung.

B) Becherzellen: Anzahl , Größe, Anordnung.

C) Oberflächen- und Kryptenepithel: Anordnung (eventuell papilläre Strukturierung), Zytologie.

D) Mitosezonen: Normal oder verbreitert.

E) Lamina propria mucosae: Zellgehalt (eventuell Rundzellvermehrung oder granulozytäre Infiltration), Vorkommen von Pigment.

Die unter A-E aufgeführten Schleimhautmerkmale wurden auf das Vorkommen von Abweichungen gegenüber dem Normalbild ausgewertet. Die Angaben über die prozentuale Häufigkeit der untersuchten Teilmerkmale beziehen sich auf die Gesamtzahl der Schnittpräparate und nicht auf die Zahl der Fälle, in denen sie nachgewiesen wurden. In gleicher Weise wurden die muzinhistochemischen Befunde ausgewertet.

Der Grad der Schleimhautdysplasie wurde nach den Angaben von MORSON und KONISHI(1980) bestimmt. Es handelt sich um eine Klassifikation nach histologischen und zytologischen Kriterien.

Die drei Schweregrade werden eingeteilt in:

a) leichte Dysplasie:

Kerne verlängert und vergrößert

leicht hyperchromatisch

reguläre Anordnung an der Zellbasis

Zahl der Mitosen leicht erhöht

keine Polymorphie

kein Verlust der Polarität

etwas abnehmende Schleimmenge

möglicherweise Verzweigungen

b) mäßige Dysplasie:

Kerne rund, Chromatin klumpig
Schichtung der Kerne
Verlust der Polarität
Zunahme der Kern- Plasma- Relation
weitere Abnahme des Schleimgehalts
leichte Polymorphie der Kerne
Verdrehung der Krypten

c) schwere Dysplasie:

Kerne groß und polymorph, dunkel, Chromatin klumpig
große Nukleoli
Kernpolymorphie
weitere Zunahme der Kern- Plasma- Relation
stärkere Störung der polaren Kernanordnung
auffällige Zunahme der Mitosen
nur noch spärlich Schleim
stärkere Verdrehung der Krypten
Knospenbildung und Brückenbildung

Quantitative Untersuchungen:

An den HE- Schnitten jedes Blockes wurden sowohl in der Übergangsschleimhaut ('transitional mucosa') als auch in der umgebenden nicht umgebauten Dickdarmschleimhaut je 5 Krypten an verschiedenen Stellen gemessen. Die Messungen erfolgten ausschließlich an Krypten, die zur Tiefe hin die Lamina muscularis mucosae erreichten, zu dieser senkrecht standen und in ihrer vollen Länge im Schnittpräparat enthalten waren. Angegeben wird der Minimal-, der Maximalwert sowie der Mittelwert.

Qualitative und semiquantitative Untersuchungen der Schleimsubstanzen:

Mit den genannten Färbemethoden ist eine Differenzierung nach neutralen, nach sauren Muzinen und Sulfomuzinen möglich. Die Menge der nachgewiesenen Schleimsubstanzen wurde mit 0 = kein Schleim, + = wenig Schleim, ++ = mäßig viel Schleim, +++ = reichlich Schleim angegeben. Die Beurteilung erfolgte für die nicht umgebaute Schleimhaut, für die umgebaute Schleimhaut am Karzinomrand ('transitional mucosa'), für Karzinome, für Adenome und hyperplastische Polypen. Schon bei erster orientierender Untersuchung der Präparate mit den verschiedenen Schleimfärbungen fällt auf, daß sich zwischen benachbarten Krypten innerhalb ein und desselben Präparates von einer durchschnittlichen Länge von 3 cm ein divergierendes Bild ergibt. Darüberhinaus ist auch die Verteilung der Schleimsubstanzen innerhalb einer Krypte unterschiedlich. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache erfolgte die semiquantitative Auswertung in der Weise, daß nur die innerhalb eines Schnittpräparates zu ermittelnden Maximalwerte aufgeführt wurden. So wurde z.B. ein Präparat, das nur geringe Spuren der betreffenden Schleimsubstanz an irgendeiner Stelle erkennen ließ, schon als gering positiv bezeichnet. Kamen innerhalb eines Präparates unterschiedliche Mengen an Schleimsubstanzen vor, so wurden entsprechend nur die maximalen Quantitäten zur Auswertung herangezogen.

III. Ergebnisse

Die Krypten einer normalen Dickdarmschleimhaut sind in der Regel parallel ausgerichtet (Abb. 1 und 2 S.94). Lediglich im Bereich der sog. primären Krypten (RIDELL und LEVIN 1977), die den Abschnitt regelmäßig angeordneter Furchen darstellen, welche kleine Schleimhautfelder, wie im Bereich des Magens die *areae gastricae*, abgrenzen, münden mehrere Krypten in zur Oberfläche hin leicht bogenförmigem Verlauf in eine derartige Schleimhauteinsenkung ein. Hiermit ergibt sich ein palmbblattähnliches Kryptenmuster im Schnittpräparat (FILIFE und BRANFOOT 1974).

1. Morphologie der Schleimsubstanzen in der einzelnen Becherzelle.

Bei allen durchgeführten Färbungen zeigen sich bezüglich der Verteilung und Struktur der Schleimsubstanzen in den einzelnen Becherzellen gleichartige Befunde. Die Muzine können in den einzelnen Becherzellen der Krypten und im Oberflächenepithel unterschiedlich verteilt sein. Neben einer diffusen Anfärbung ohne erkennbare Strukturierung, insbesondere in Becherzellen mit sehr hohem Schleimgehalt, überwiegt in den Präparaten eine feinnetzige Verteilung. Wesentliche Unterschiede in der Intensität der Anfärbung der Muzine ein und derselben Becherzellvakuole sind nicht festzustellen. Der Schleim entleert sich im Bereich der Oberfläche aus einer Öffnung, die etwas enger als die größte Breite der Becherzellen ist, und liegt der Oberfläche der benachbarten Zellen oft als kontinuierlicher Film an (Abb. 3 S.94). In einigen nicht mit Calcium-Formol fixierten Präparaten des Kontrollkollektivs waren die Schleimsubstanzen nicht feinwabig in der Vakuole verteilt, sondern als mehr oder weniger grobe miteinander zusammenhängende Fäden - offenbar durch stärkere Kondensation - sichtbar. Die Größe der Schleimvakuolen unterliegt erheblichen Schwankungen. In normaler Schleimhaut sind die Hohlräume meist von kugliger Gestalt

und im unteren Kryptenanteil offenbar als Ausdruck einer noch nicht vollständigen Ausreifung kleiner als in den oberen Kryptenanteilen. Im Oberflächenepithel lassen sich im Vergleich zu den Krypten nur noch wenige Becherzellen nachweisen, welche zumeist auch deutlich weniger Schleim in weitgehend einheitlich großen Vakuolen enthalten. Die Saumzellen treten hier zahlenmäßig deutlich in den Vordergrund.

2. Quantitative Ergebnisse der Becherzellmuzine in normaler Schleimhaut (Abb. 13 S.32)

Zur Frage der Erfassung eines in cranio-caudaler Richtung möglicherweise unterschiedlichen Gehaltes der Becherzellen an neutralen Schleimsubstanzen, an Sialo- und Sulfomuzinen, wurden die Präparate aller Fälle ohne Berücksichtigung der zugrunde liegenden Erkrankung untersucht und die verschiedenen Darmabschnitte verglichen. Dabei zeigt sich in den verschiedenen Lokalisationen das aus den folgenden Tabellen ersichtliche Bild.

2.1. Schleimgehalt der Becherzellen in cranio-caudaler Richtung.

a) Neutrale Schleimsubstanzen

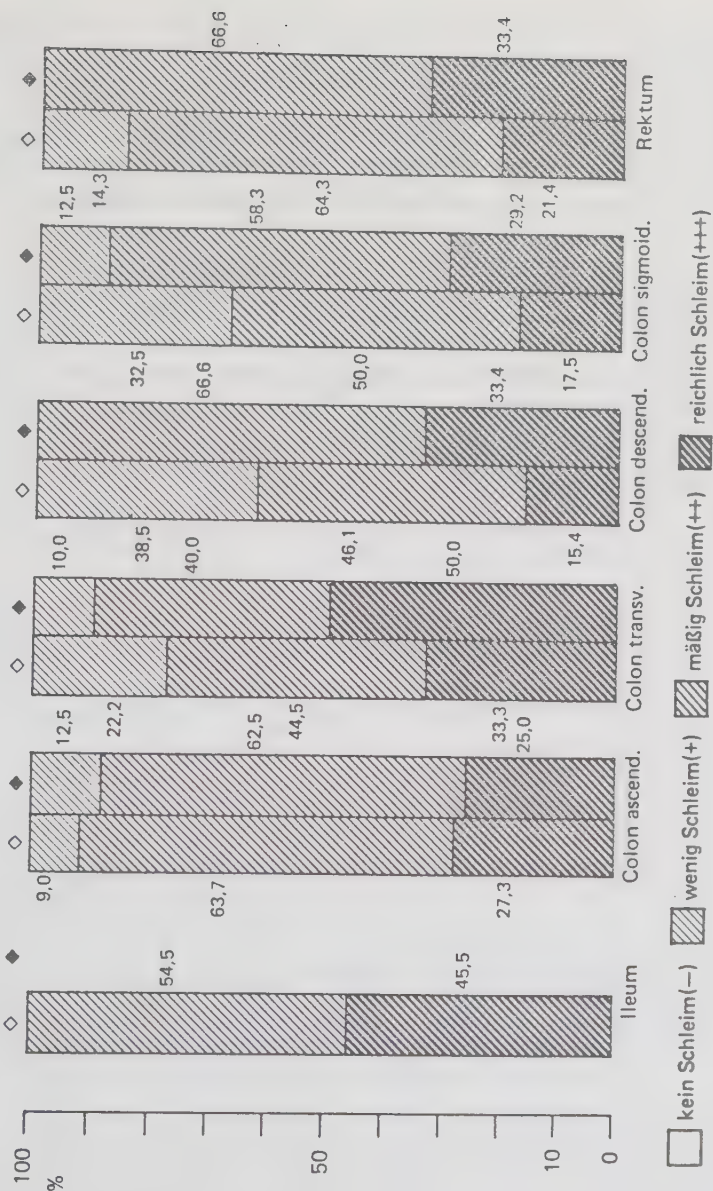
Neutrale Schleimsubstanzen (siehe Tabellen IV, V) sind in sämtlichen Becherzellen der Dickdarmschleimhaut und im mituntersuchten Ileum nachweisbar. In der rechten Colonehälfte enthalten bis zu einem Drittel der Präparate reichlich neutrale Muzine, und im Ileum sind größere Schleimmengen in den Becherzellen bei knapp der Hälfte der Präparate nachzuweisen. Ein deutlicher Abfall im Gehalt an neutralen Schleimsubstanzen zeigt sich dann vor allem im Colon descendens und sigmoideum, wo nur 15,4% bzw. 17,5% der Präparate reichlich Schleim enthalten.

Fast ein Drittel der Schnitte des Colon sigmoideum weisen nur einen geringen Gehalt an neutralem Schleim auf. Ein leichter Anstieg ist wiederum im Rektum zu verzeichnen. Die mit PAS gefärbten Präparate lassen überwiegend einen mäßigen Schleimgehalt erkennen. Zudem sind diese Mukosubstanzen im Einzelfall in ganz unterschiedlichen Mengen vorhanden, was bei der Deutung von Einzelbefunden berücksichtigt werden muß. Ein cranio-caudaler Gradient mit Abnahme von proximal nach distal ergibt sich für diese Schleimqualität nur für das Gesamtkollektiv.

Tabelle IV

Neutrale Schleimsesubstanzen/ Normale Mukosa (Karzinomfälle und Vergleichs- kollektiv n=52)									
Darmabschnitt	Zahl der Schnitte (132)	kein Schleim abs. Zahl	%	wenig Schleim abs. Zahl	%	mäßig Schleim abs. Zahl	%	reichlich Schleim abs. Zahl	%
Ileum	11 (von 7 Fällen)					6	54,5%	5	45,5%
Colon ascend.	22 (von 9 Fällen)			2	9%	14	63,7%	6	27,3%
Colon trans.	18 (von 7 Fällen)			4	22,2%	8	44,5%	6	33,3%
Colon descend.	13 (von 3 Fällen)			5	38,5%	6	46,1%	2	15,4%
Colon sigmoid.	40 (von 16 Fällen)			13	32,5%	20	50%	7	17,5%
Rektum	28 (von 12 Fällen)			4	14,3%	18	64,3%	6	21,4%

Neutrale Schleimschubstanzen in den verschiedenen Darmabschnitten, normale Mukosa (◇) und 'transitional mucosa' (◆)



b) Saure Schleimsubstanzen (Sialo- und Sulfomuzine)

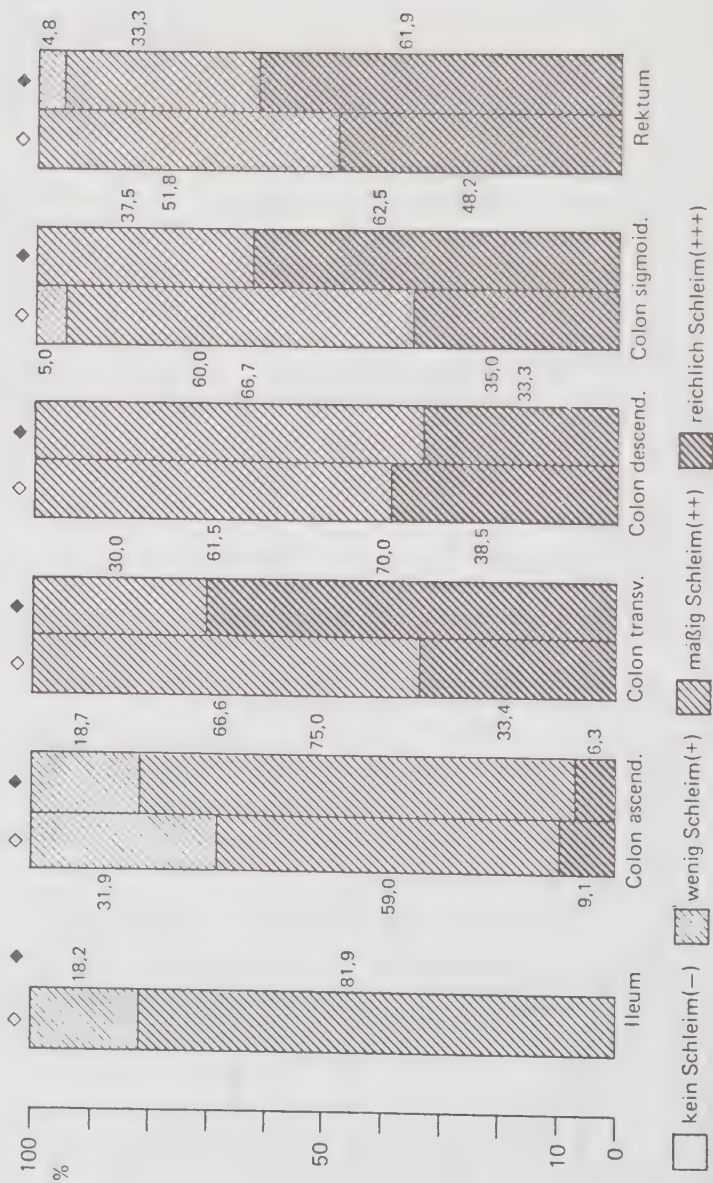
Zur Frage eines cranio-caudalen Gradienten bei den sauren Schleimsubstanzen insgesamt ergibt sich folgendes Bild (siehe Tabellen VI, VII):

Saure Schleimsubstanzen ohne Differenzierung in Sialo- und Sulfomuzine sind in allen Colonabschnitten und im Ileum nachweisbar. Ein cranio-caudaler Gradient mit Zunahme vom Ileum zum Rektum wird hier deutlich. Geringe Mengen an Sialo- und Sulfomuzinen finden sich mit Ausnahme von zwei Präparaten vom Colon sigmoideum nur im Ileum und Colon ascendens. Meist aber liegen mittlere Schleimmengen vor. Größere Quantitäten an sauren Muzinen finden sich in den distalen Abschnitten bei 48,2% der Schnittpräparate in unserem Material. Im Ileum kommen größere Mengen dieser Schleimart nicht vor.

Tabelle VI

Saure Schleims-substanzen/ Normale Mukosa		(Karzinomfälle und Vergleichs-kollektiv n=52)							
Darmabschnitt	Zahl der Schnitte (131)	kein Schleim		wenig Schleim		mäßig Schleim		reichlich Schleim	
		abs. Zahl	%	abs. Zahl	%	abs. Zahl	%	abs. Zahl	%
Ileum	11 (von 7 Fällen)			2	18,2%	9	81,8%		
Colon ascend.	22 (von 9 Fällen)			7	31,9%	13	59%	2	9,1%
Colon trans.	18 (von 7 Fällen)					12	66,6%	6	33,4%
Colon descend.	13 (von 3 Fällen)					8	61,5%	5	38,5%
Colon sigmoid.	40 (von 16 Fällen)			2	5%	24	60%	14	35%
Rektum	27 (von 12 Fällen)					14	51,8%	13	48,2%

Saure Schleimschubstanzen in den verschiedenen Darmabschnitten, normale Mukosa (◇) und 'transitional mucosa' (◆)



c) Sulfomuzin

Sulfomuzine (siehe Tabellen VIII, IX) finden sich im Ileum zwar bei der Mehrzahl der Fälle, jedoch nur in äußerst geringen Mengen in einzelnen Krypten. Im Colon kommen sie in allen Abschnitten vor, wobei sie nach distal etwas zunehmen. Bei den Sulfomuzinen werden jedoch die Unterschiede zwischen den einzelnen Fällen und auch zwischen den Schnittpräparaten ein und desselben Falles besonders deutlich sichtbar.

Tabelle VIII

Sulfomuzin/ Normale Mukosa		(Karzinomfälle und Vergleichs- kollektiv n=52)					
Darmabschnitt	Zahl der Schnitte (131)	kein Schleim abs. Zahl	wenig Schleim abs. Zahl	mäßig Schleim abs. Zahl	mäßig Schleim abs. Zahl	mäßig Schleim abs. Zahl	mäßig Schleim abs. Zahl
Ileum	11 (von 7 Fällen)	1	10	91%			
Colon ascend.	22 (von 9 Fällen)		15	68,2%	2	9%	22,8%
Colon trans.	18 (von 7 Fällen)	4	7	38,9%	5	27,8%	11,1%
Colon descend.	13 (von 3 Fällen)		9	69,2%	4	30,8%	
Colon sigmoid.	39 (von 16 Fällen)	7	21	53,9%	10	25,6%	2,5%
Rektum	28 (von 12 Fällen)		10	35,7%	15	53,6%	10,7%

c) Sulfomuzin

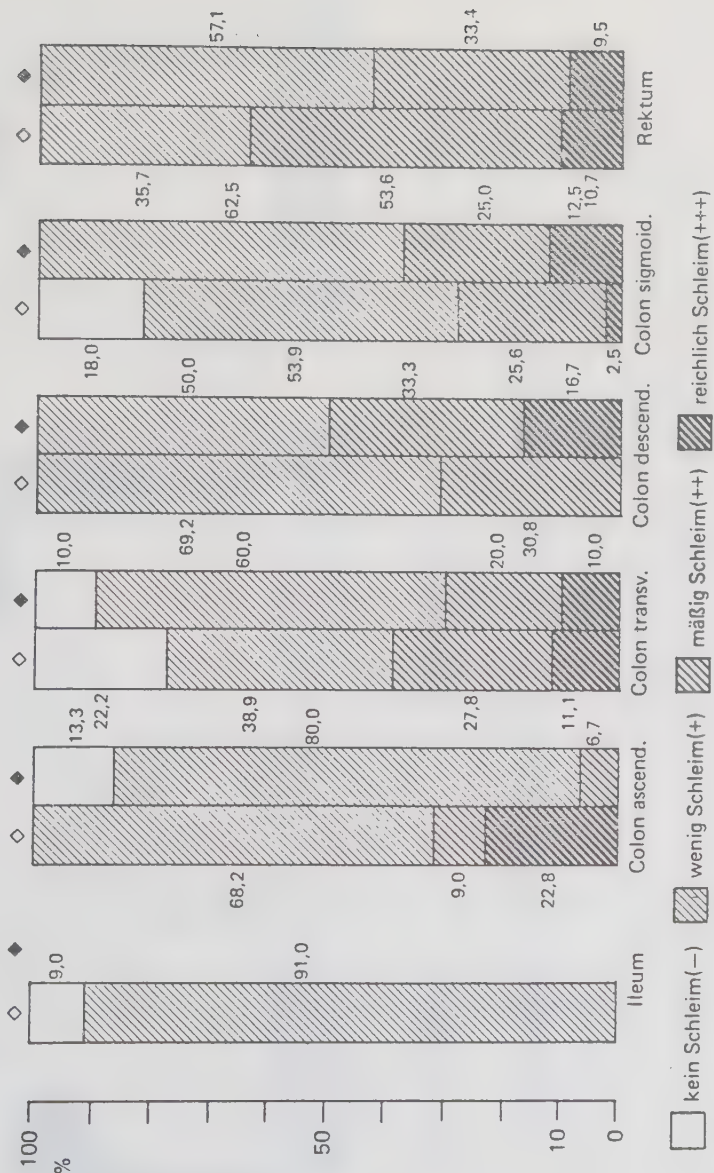
Sulfomuzine (siehe Tabellen VIII, IX) finden sich im Ileum zwar bei der Mehrzahl der Fälle, jedoch nur in äußerst geringen Mengen in einzelnen Krypten. Im Colon kommen sie in allen Abschnitten vor, wobei sie nach distal etwas zunehmen. Bei den Sulfomuzinen werden jedoch die Unterschiede zwischen den einzelnen Fällen und auch zwischen den Schnittpreparaten ein und desselben Falles besonders deutlich sichtbar.

Tabelle VIII

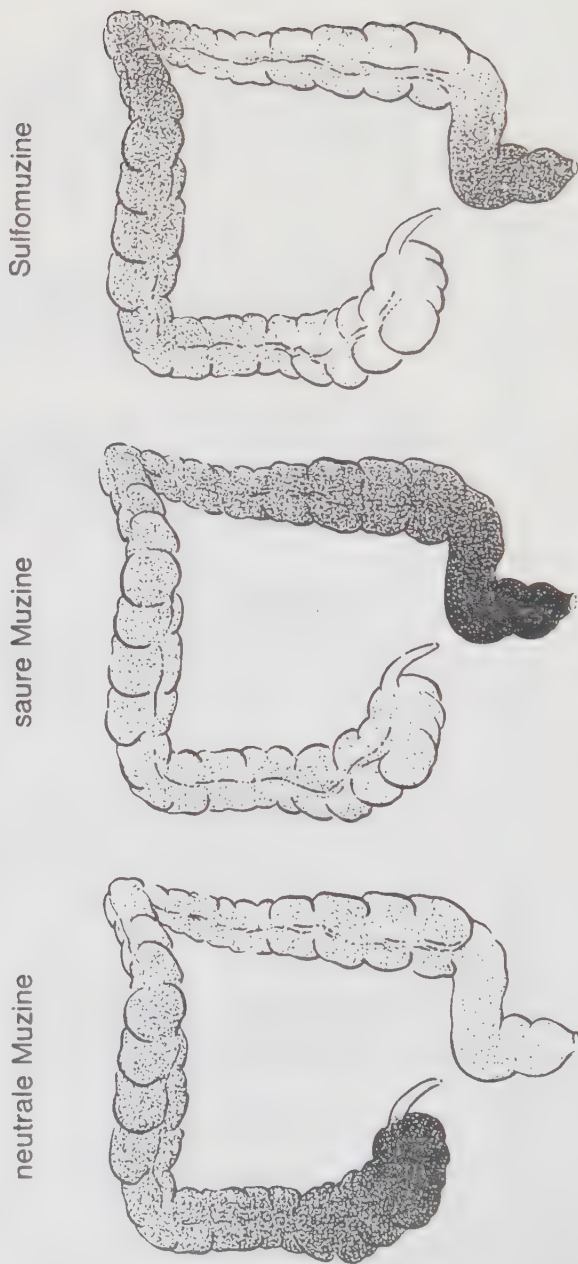
Sulfomuzin/ Normale Mukosa		(Karzinomfälle und Vergleichs- kollektiv n=52)							
Darmabschnitt	Zahl der Schnitte (131)	kein Schleim		wenig Schleim		mäßig Schleim		reichlich Schleim	
		abs. Zahl	%	abs. Zahl	%	abs. Zahl	%	abs. Zahl	%
Ileum	11 (von 7 Fällen)	1	9%	10	91%				
Colon ascend.	22 (von 9 Fällen)			15	68,2%	2	9%	5	22,8%
Colon trans.	18 (von 7 Fällen)	4	22,2%	7	38,9%	5	27,8%	2	11,1%
Colon descend.	13 (von 3 Fällen)			9	69,2%	4	30,8%		
Colon sigmoid.	39 (von 16 Fällen)	7	18%	21	53,9%	10	25,6%	1	2,5%
Rektum	28 (von 12 Fällen)			10	35,7%	15	53,6%	3	10,7%

Tabelle IX

Sulfomuzine in den verschiedenen Darmabschnitten, normale Mukosa (◇) und 'transitional mucosa' (◆)



Cranio-caudaler Gradient der Schleimsubstanzen in normaler Dickdarmmukosa



2.2 Schleimgehalt der Becherzellen in den verschiedenen Kryptenabschnitten (vergleiche Abb. 14 S.40)

a) Neutrale Schleimsubstanzen

Bei der Betrachtung der verschiedenen Schleimhautabschnitte bezüglich ihres Gehaltes an Schleimsubstanzen ergibt sich für die neutralen Muzine folgendes Bild (siehe Tabellen X und XIII):

Neutrale Mukosubstanzen sind im gesamten Kryptenverlauf und dem Oberflächenepithel bzw. Epithel der Zotten des terminalen Ileum in allen untersuchten Darmabschnitten vorhanden. Im unteren Kryptendrittel sind überwiegend mittlere Werte zu beobachten, was mit der noch mangelhaften Ausreifung zusammenhängen dürfte. Größere Schleimmengen finden sich hier nur in einigen Fällen. Im mittleren Kryptendrittel sind in der Regel mittlere bis reichliche Quantitäten an Muzinen nachzuweisen. Zur Schleimhautoberfläche hin, im oberen Kryptendrittel, zeigt sich schon eine Tendenz zur Abnahme dieser Schleimqualität. Im Oberflächenepithel sind neutrale Muzine nur noch in einzelnen Becherzellen reichlich nachweisbar. Eine Ausnahme bildet dagegen das Zottenepithel des terminalen Ileum, das überwiegend mittlere bis reichliche Schleimmengen aufweist.

Tabella X

Neutrale Schleimsubstanzen/ Normale Mukosa (nach Kryptenabschnitten geordnet)

Darmabschnitt	unteres Kryptendrittel		mittleres Kryptendrittel		oberes Kryptendrittel		Oberflächen-oder Zottenepithel	
	Menge	Anzahl	Menge	Anzahl	Menge	Anzahl	Menge	Anzahl
Ileum	+	2	+		+		+	3
	++	6	++	4	++	6	++	3
	+++	3	+++	7	+++	5	+++	5
Colon ascend.	+	2	+	2	+	3	+	10
	++	16	++	12	++	12	++	8
	+++	4	+++	8	+++	7	+++	3
Colon trans.	+	5	+	3	+	4	+	8
	++	7	++	9	++	8	++	5
	+++	6	+++	6	+++	6	+++	5
Colon descend.	+	3	+	5	+	5	+	11
	++	7	++	6	++	6	++	1
	+++	3	+++	2	+++	2	+++	1
Colon sigmoid.	+	8	+	7	+	14	+	24
	++	26	++	25	++	18	++	11
	+++	6	+++	8	+++	8	+++	4
Rektum	+	4	+	2	+	2	+	7
	++	17	++	15	++	19	++	17
	+++	7	+++	11	+++	7	+++	4

b) Saure Schleimsubstanzen (Sialo- und Sulfomuzine)

Die sauren Schleimsubstanzen zeigen bezüglich ihrer Verteilung in den verschiedenen Kryptenabschnitten und im Oberflächenepithel ein den neutralen Muzinen ähnliches Bild (siehe Tabellen XI, XIII).

Im basalen Kryptendrittel sind deutlich weniger saure Muzine nachzuweisen als im mittleren und oberen Kryptendrittel, jedoch in der Regel mehr als im Oberflächenepithel. Eine Abnahme dieser Muzinklasse vom mittleren zum oberen Kryptendrittel zeigt sich im Gegensatz zu den neutralen Schleimen nur angedeutet, deutlicher dagegen vom oberen Kryptendrittel zum Oberflächenepithel.

Tabelle XI

Saure Schleimsubstanzen (Sialo- und Sulfomuzine)/ Normale Mukosa (nach Kryptenabschnitten geordnet)

Darmabschnitt	unteres Kryptendrittel		mittleres Kryptendrittel		oberes Kryptendrittel		Oberflächen-oder Zottenepithel	
	Menge	Anzahl	Menge	Anzahl	Menge	Anzahl	Menge	Anzahl
Ileum	+	6	+		+	1	+	4
	++	5	++	11	++	10	++	5
	+++		+++		+++		+++	2
Colon ascend.	+	7	+	4	+	5	+	12
	++	14	++	13	++	13	++	6
	+++	1	+++	5	+++	4	+++	3
Colon trans.	+	4	+		+		+	6
	++	10	++	12	++	11	++	6
	+++	4	+++	6	+++	7	+++	6
Colon descend.	+	2	+	3	+	3	+	8
	++	7	++	5	++	7	++	3
	+++	4	+++	5	+++	3	+++	2
Colon sigmoid.	+	6	+	2	+	3	+	17
	++	30	++	21	++	22	++	21
	+++	4	+++	17	+++	15	+++	2
Rektum	+	3	+		+		+	
	++	17	++	13	++	13	++	23
	+++	7	+++	14	+++	14	+++	4

c) Sulfomuzin

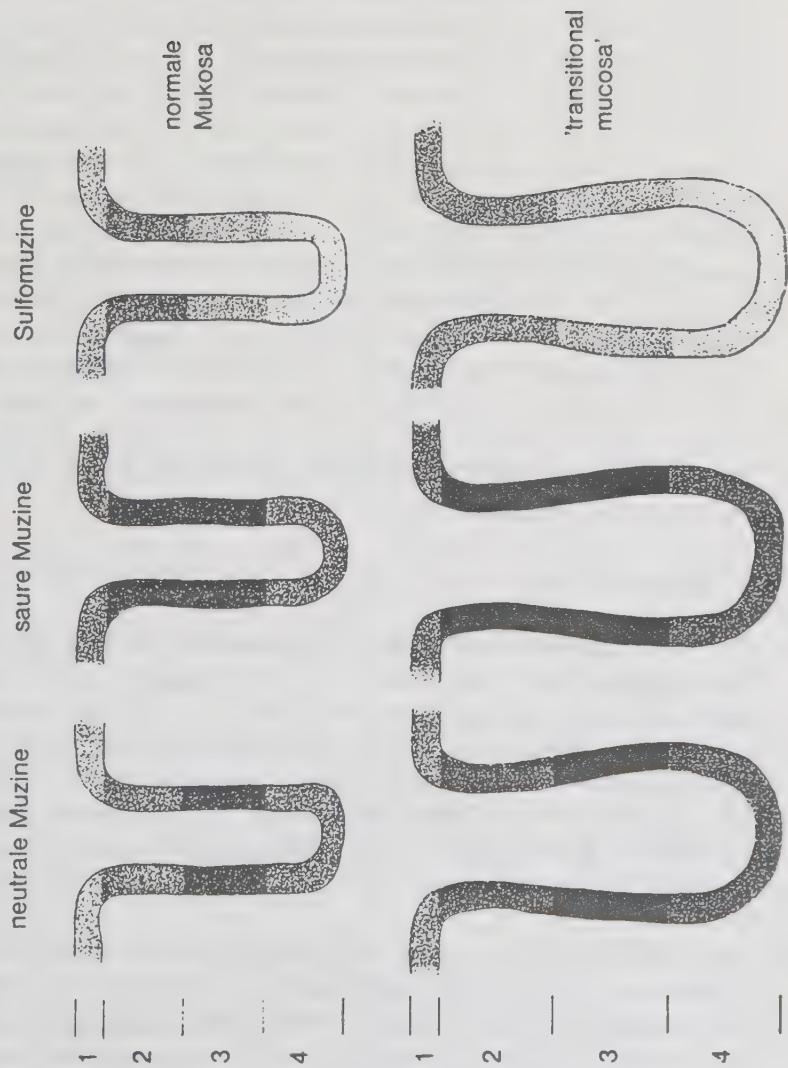
Sulfomuzine (siehe Tabellen XII, XIII) sind im Bereich des Dickdarms in der Regel schon im unteren Kryptendrittel nachzuweisen. Im Ileum finden sie sich jedoch nur bei knapp der Hälfte der Präparate in diesem Kryptenanteil. Im mittleren Kryptendrittel ist die Menge der nachweisbaren Sulfomuzine bis auf das Colon descendens deutlich größer als an der Kryptenbasis. Im oberen Kryptendrittel ist der Gehalt an Sulfomuzinen weitgehend gleich wie im mittleren Drittel. Im Oberflächenepithel finden sich dann bei der Gesamtbeurteilung aller Präparate deutlich weniger Sulfomuzin als in den oberen zwei Dritteln der Krypten, jedoch mehr als an der Kryptenbasis.

Tabelle XII

Sulfomuzin/ Normale Mukosa (nach Kryptenabschnitten geordnet)

Darmabschnitt	unteres Kryptendrittel		mittleres Kryptendrittel		oberes Kryptendrittel		Oberflächen-oder Zottenepithel	
	Menge	Anzahl	Menge	Anzahl	Menge	Anzahl	Menge	Anzahl
Ileum	∅ + ++ +++	6 5	∅ + ++ +++	1 10	∅ + ++ +++	1 10	∅ + ++ +++	3 8
Colon ascend.	∅ + ++ +++	1 19 2	∅ + ++ +++	14 5 3	∅ + ++ +++	14 5 3	∅ + ++ +++	2 16 1 3
Colon trans.	∅ + ++ +++	5 9 4	∅ + ++ +++	5 5 5 3	∅ + ++ +++	4 5 3 6	∅ + ++ +++	5 4 4 5
Colon descend.	+ ++ +++	8 5	+ ++ +++	9 3 1	+ ++ +++	8 2 3	+ ++ +++	10 3
Colon sigmoid.	∅ + ++ +++	9 22 7 1	∅ + ++ +++	7 13 15 4	∅ + ++ +++	7 14 15 3	∅ + ++ +++	8 25 4 2
Rektum	+ ++ +++	16 9 3	+ ++ +++	9 11 8	+ ++ +++	6 16 6	+ ++ +++	13 10 5

Schleimsubstanzen in Dickdarmkrypten, normale Mukosa und 'transitional mucosa'



3. Morphologische und histochemische Befunde der 'transitional mucosa'.

Die morphologischen und histochemischen Merkmale der 'transitional mucosa' sind vielfältig und kommen nicht in allen Fällen gleichzeitig nebeneinander vor. Nur das histologische Gesamtbild einer umgebauten Schleimhaut läßt die Bezeichnung Übergangsschleimhaut für die charakteristischen Umbauvorgänge zu. Da die verschiedenen Teilmerkmale unterschiedlich häufig vorkommen, ist die Frage interessant, in welcher prozentualen Häufigkeit sie zu beobachten sind. Die im folgenden aufgeführten qualitativen und quantitativen Befunde stützen sich auf die Untersuchungen von Schnittpräparaten aus den Randpartien der Dickdarmkarzinome. Präparate aus tumorfreien Resektaten finden hier keine Berücksichtigung, auch wenn sie ähnliche histologische Veränderungen aufwiesen.

3.1. Morphologische Teilmerkmale der 'transitional mucosa' (siehe Tabelle XIV).

a) Kryptenlänge

Ein wesentliches Merkmal der Übergangsschleimhaut ist die Verlängerung der Dickdarmkrypten. Die normale Kryptenlänge wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben. Nach OTTO, WANKE, ZEITLHOFFER (1976) beträgt sie 0,4-0,5 mm. ISAACSON und ATTWOOD (1979) gibt eine Länge von 0,41-0,66 mm an. GREAVES et al. (1980) bezeichnet die Kryptenlänge von 0,4-0,8 mm als normal. In der vorliegenden Arbeit wurde eine normale Kryptenlänge von 0,4-0,6 mm zugrunde gelegt.

In der Mehrzahl der Fälle zeigt sich als wesentliches histologisches Zeichen eine Verlängerung der Krypten über 0,6 mm. Ein derartiger Befund wurde in 60 von 68 auswertbaren Schnitten erhoben. Bei 7 Schnitten war eine Messung nicht möglich,

da die Krypten hier keinen für eine Messung ausreichend vertikalen Verlauf aufwiesen. Eine Verlängerung der Krypten besteht demnach in einer Größenordnung von 88%. In der im ganzen als 'transitional mucosa' anzusehenden Schleimhaut beträgt die Kryptenlänge 0,44-1,27 mm (siehe Abb. 4 S.94). Durchschnittlich sind die Krypten nur mäßig (0,69 mm) gegenüber dem Normalwert verlängert.

b) Kryptenweite

Das zweite wesentliche Merkmal der Übergangsschleimhaut ist eine Erweiterung der Krypten. In 68 von 75 Schnittpräparaten (ca. 90%) wurden erweiterte Krypten beobachtet.

c) Kryptenknospen

Ein weiteres Kennzeichen der 'transitional mucosa' sind Epithelknospen, die unter 75 Präparaten 44 mal anzutreffen waren (ca. 58%).

d) Kryptenverzweigungen

Kryptenverzweigungen lagen unter 75 Präparaten 38 mal vor (ca. 50%).

e) Kryptenverlauf

Abweichungen vom normalen senkrechten Kryptenverlauf in Form von Kryptenverdrehungen lagen dagegen nur bei 25 (33%) der 75 Präparate vor.

Neben diesen auch im Schrifttum immer wieder aufgeführten geweblichen Veränderungen zeigte sich in knapp 2/3 der Fälle mit einer Übergangsschleimhaut in Nachbarschaft von Dickdarmkarzinomen auch eine feinpapilläre Struktur der Schleimhautoberfläche mit Ausbildung kurzer zottenartiger

Fortsätze (Abb. 5 S. 94). Daneben waren in einem Teil der Fälle auch pseudopapilläre Auffaltungen des Oberflächenepithels zu beobachten (Abb. 6 S. 94).

Die häufigsten geweblichen Veränderungen in der Übergangsschleimhaut waren an unseren Präparaten somit eine Kryptenerweiterung und -verlängerung sowie eine feinpapilläre Oberflächenstruktur, gefolgt von Knospenbildungen und Verzweigungen. Nur in einem Drittel der Fälle sind nennenswerte Abweichungen vom vertikalen Kriptenverlauf erkennbar gewesen.

Eine Erhöhung der Becherzellanzahl in der Übergangsschleimhaut zeigte sich bei 71 von 75 Schnittpräparaten (ca. 94%). Die Becherzellen waren dabei wesentlich dichter gelagert als in normaler Mukosa, wodurch in der Regel eine ovaläre Deformierung der Vakuolen zu beobachten war.

In einem Viertel der Schnittpräparate lagen herdförmig leichte Dysplasien mit Vergrößerung und Hyperchromasie der Kerne vor. Mittelgradige oder stärkere Dysplasien, wie sie in Adenomen oder auch bei entzündlichen Erkrankungen vorkommen, sind offenbar kein wesentliches Merkmal der 'transitional mucosa' und waren bei keinem unserer Fälle zu beobachten.

Eine Verbreiterung der Mitosezone mit Nachweis von Kernteilungen bis mindestens zur Mitte der in der Regel verlängerten Kripten war nur relativ selten zu beobachten.

Tabelle XIV Häufigkeit der morphologischen Teilmerkmale
in der 'transitional mucosa'.

Merkmale der 'transitional mucosa'	Anzahl der Schnitte	verändert Anzahl	Prozent
Krypten- erweiterung	75	68	90,6%
Kryptenlänge über 0,6 mm	68	60	88%
Krypten- knospen	75	44	58,7%
Krypten- verzweigungen	75	38	50,6%
Krypten- verdrehungen	75	25	33,4%
Becherzell- anzahl erhöht	75	71	94,6%
Papilläre Strukturen des Oberflächenepithels	75	49	65,3%
leichte Dysplasie	69	17	24,6%
Verbreiterte Mitosezone	70	5	7,1%

3.2. Quantitative Ergebnisse der Becherzellmuzine in der 'transitional mucosa'.

a) Neutrale Schleimsubstanzen

Neutrale Schleimsubstanzen kommen besonders in den distalen Colonabschnitten in der Übergangsschleimhaut vor. Mit Ausnahme des Colon transversum, in dem die 'transitional mucosa' in der Hälfte der Fälle einen hohen Schleimgehalt aufweist, waren in den übrigen Colonabschnitten mehr mittlere Quantitäten an neutralem Muzin nachzuweisen. Ein cranio-caudaler Gradient ist nach diesen Befunden in der umgebauten Dickdarmschleimhaut in der Umgebung der Karzinome im Gegensatz zur normalen Schleimhaut nicht sichtbar. (siehe Tabellen V, XV, XXVI)

Tabelle XV

Neutrale Schleimsubstanzen/ Transitional mucosa (Karzinomfälle n=38)									
Darmabschnitt	Zahl der Schnitte (77)	kein Schleim		wenig Schleim		mäßig Schleim		reichlich Schleim	
		abs. Zahl	%	abs. Zahl	%	abs. Zahl	%	abs. Zahl	%
Ileum									
Colon ascend.	16 (von 8 Fällen)			2	12,5%	10	62,5%	4	25%
Colon trans.	10 (von 4 Fällen)			1	10%	4	40%	5	50%
Colon descend.	6 (von 3 Fällen)					4	66,6%	2	33,4%
Colon sigmoid.	24 (von 11 Fällen)			3	12,5%	14	58,3%	7	29,2%
Rektum	21 (von 12 Fällen)					14	66,6%	7	33,4%

b) Saure Schleimsubstanzen (Sialo- und Sulfomuzine) in der 'transitional mucosa'.

Die Gesamtheit der sauren Schleimsubstanzen (Sialo- und Sulfomuzine) ist im Vergleich zur nicht umgebauten Dickdarmschleimhaut in der 'transitional mucosa' erhöht. Eine nur geringe Menge dieser Schleimsubstanzen ist nur bei 18% der Präparate aus der Übergangsschleimhaut im Colon ascendens und bei einem Präparat aus dem Rektum nachzuweisen. In allen übrigen Schnitten sind mittlere, vielfach sogar große Mengen an sauren Schleimsubstanzen nachzuweisen. Das Maximum findet sich im Colon transversum, in dem 70% der Präparate reichliche Quantitäten dieser Schleimsubstanzen enthielten. Die semiquantitativen Befunde divergieren jedoch in einzelnen Präparaten aus den verschiedenen Abschnitten der 'transitional mucosa' mitunter deutlich, sodaß sich eine Vermehrung der sauren Muzine nur bei Betrachtung des Gesamtkollektivs, nicht aber in jedem Einzelfall nachweisen läßt (siehe Tabellen VII, XVI, XXVI).

Tabelle XVI

Saure Schleimsubstanzen/ Transitional mucosa (Karzinomfälle n=38)									
Darmabschnitt	Zahl der Schnitte (77)	kein Schleim		wenig Schleim		mäßig Schleim		reichlich Schleim	
		abs. Zahl	%	abs. Zahl	%	abs. Zahl	%	abs. Zahl	%
Ileum									
Colon ascend.	16 (von 8 Fällen)			3	18,7%	12	75%	1	6,3%
Colon trans.	10 (von 4 Fällen)					3	30%	7	70%
Colon descend.	6 (von 3 Fällen)					4	66,7%	2	33,3%
Colon sigmoid.	24 (von 11 Fällen)					9	37,5%	15	62,5%
Rektum	21 (von 12 Fällen)			1	4,8%	7	33,3%	13	61,9%

c) Sulfomuzine in der 'transitional mucosa'

Im Gegensatz zu einem Anstieg der gesamten sauren Schleimsubstanzen zeigt die 'transitional mucosa' im Vergleich mit normaler Schleimhaut eher eine Verminderung der sulfatierten sauren Schleimsubstanzen. Auch bei dieser Schleimqualität divergieren die Befunde hinsichtlich der verschiedenen Colonabschnitte, wobei auffällt, daß größere Mengen an Sulfomuzinen nur in den distalen Colonabschnitten innerhalb der Übergangsschleimhaut vorkommen. Somit ergibt sich für die Sulfomuzine offensichtlich ein cranio-caudaler Gradient von der rechten zur linken Colonehälfte, der dem der normalen Schleimhaut vergleichbar ist. Nach den erhobenen Befunden wird in der 'transitional mucosa' offensichtlich insgesamt weniger Sulfomuzin gebildet als in normaler Schleimhaut. (siehe Tabellen IX, XVII, XXVI).

Tabelle XVII

Sulfomuzin/ Transitional mucosa (Karzinomfälle n=38)

Darmabschnitt	Zahl der Schnitte (76)	kein Schleim		wenig Schleim		mäßig Schleim		reichlich Schleim	
		abs. Zahl	%	abs. Zahl	%	abs. Zahl	%	abs. Zahl	%
Ileum									
Colon ascend.	15 (von 8 Fällen)	2	13,3%	12	80%	1	6,7%		
Colon trans.	10 (von 4 Fällen)	1	10%	6	60%	2	20%	1	10%
Colon descend.	6 (von 3 Fällen)			3	50%	2	33,3%	1	16,7%
Colon sigmoid.	24 (von 11 Fällen)			15	62,5%	6	25%	3	12,5%
Rektum	21 (von 12 Fällen)			12	57,1%	7	33,4%	2	9,5%

3.3 Schleimgehalt der Becherzellen in der 'transitional mucosa' in den verschiedenen Kryptenabschnitten (Abb.14 S.40).

a) Neutrale Schleimssubstanzen

Im unteren Kryptendrittel liegen vergleichbare Mengen neutraler Schleimssubstanzen in normaler und in umgebauter Schleimhaut vor, wobei nahezu zwei Drittel der Präparate mittlere Mengen dieser Muzine enthalten.

Im mittleren Kryptendrittel dagegen werden diese Schleimssubstanzen in umgebauter Schleimhaut in größeren Mengen als in normaler Mukosa gefunden. So zeigten hier 28,9% der Präparate aus normaler Schleimhaut aber 50,6% der Präparate aus der 'transitional mucosa' reichlich Schleim.

Auch im oberen Kryptendrittel sind in der Übergangsschleimhaut insgesamt noch deutlich mehr neutrale Muzine nachzuweisen. Besonders auffällig werden die Unterschiede auch im Bereich der Schleimhautoberfläche, wo die Becherzellen der Übergangsschleimhaut in gut 80% der Präparate mäßig viel bis reichlich Schleim enthalten gegenüber nur knapp 50% der Schnitte aus nicht umgebauter Mukosa (siehe Tabellen XIII, XVIII).

Neutrale Schleimsubstanzen/ Transitional mucosa (nach Kryptenabschnitten geordnet)

Darmabschnitt	unteres Kryptendrittel Menge	Anzahl	mittleres Kryptendrittel Menge	Anzahl	oberes Kryptendrittel Menge	Anzahl	Oberflächen-oder Zottenepithel Menge	Anzahl
Ileum								
Colon ascend.	+	2	+	2	+	2	∅	1
	++	11	++	7	++	10	+	6
	+++	3	+++	7	+++	4	++	6
							+++	3
Colon trans.	+	2	+	1	+	1	+	1
	++	3	++	4	++	4	++	4
	+++	5	+++	5	+++	5	+++	5
Colon descend.	+		+		+		+	3
	++	4	++	4	++	4	++	2
	+++	2	+++	2	+++	2	+++	1
Colon sigmoid.	+	3	+	1	+	3	+	4
	++	14	++	12	++	12	++	12
	+++	7	+++	11	+++	9	+++	7
Rektum	+		+		+		+	
	++	16	++	7	++	9	++	14
	+++	5	+++	14	+++	12	+++	7

b) Saure Schleimsubstanzen (Sialo- und Sulfomuzine)

Schon im unteren Kryptendrittel sind in der Übergangsschleimhaut deutlich mehr saure Schleimsubstanzen vorhanden als in normaler Mukosa, was in einem Prozentsatz von 35,1% für den Nachweis reichlicher saurer Muzine in dieser Lokalisation in der 'transitional mucosa' gegenüber nur 16,7% in nicht umgebauter Schleimhaut zum Ausdruck kommt.

Im mittleren und oberen Kryptendrittel sind mit lumenwärts nur gering abnehmender Tendenz in umgebauter wie in normaler Schleimhaut mehr saure Muzine sichtbar zu machen als im unteren Kryptendrittel. Auffällig ist der deutlich höhere Gehalt der Übergangsschleimhaut an diesen Schleimqualitäten, in der in einer Größenordnung von 60% der Schnittpräparate reichliche saure Schleime nachzuweisen waren, gegenüber 35% bis knapp 40% der Präparate aus normaler Schleimhaut.

Zur Schleimhautoberfläche hin nehmen sowohl beim Kontrollkollektiv als auch in der 'transitional mucosa' die sauren Schleime ab, in der Übergangsschleimhaut jedoch in wesentlich geringerem Umfang (siehe Tabellen XIII, XIX).

Tabelle XIX

Saure Schleimsubstanzen/ Transitional mucosa (nach Kryptenabschnitten geordnet)						
Darmabschnitt	unteres Kryptendrittel Menge	Anzahl	mittleres Kryptendrittel Menge	Anzahl	oberes Kryptendrittel Menge	Anzahl
Ileum						
Colon ascend.	+	5	+	1	+	1
	++	10	++	13	++	7
	+++	1	+++	2	+++	7
	+		+		+++	1
Colon trans.	++	4	++	2	+	
	+++	6	+++	8	++	6
	+		+		+++	4
Colon descend.	++	3	++	1	+	
	+++	3	+++	5	++	4
	+		+		+++	2
Colon sigmoid.	++	11	++	6	+	4
	+++	11	+++	17	++	6
	+	2	+	1	+++	13
Rektum	++	14	++	6	+	2
	+++	6	+++	15	++	5
					+++	14

c) Sulfomuzin

Ein Vergleich dieser sulfatierten Schleimsubstanzen in normaler und umgebauter Dickdarmschleimhaut zeigt, daß im unteren Kryptendrittel diese Schleimsubstanzen in der 'transitional mucosa' in geringerem Umfange anzutreffen sind. Diese Tendenz setzt sich im mittleren Kryptendrittel fort. Im oberen Kryptendrittel dagegen sind die Mengen an Sulfomuzinen in beiden Kollektiven etwa gleich. In der Schleimhautoberfläche enthalten die Becherzellen der 'transitional mucosa' sogar etwas mehr Sulfomuzine als die der normalen Schleimhaut (siehe Tabellen XIII, XX).

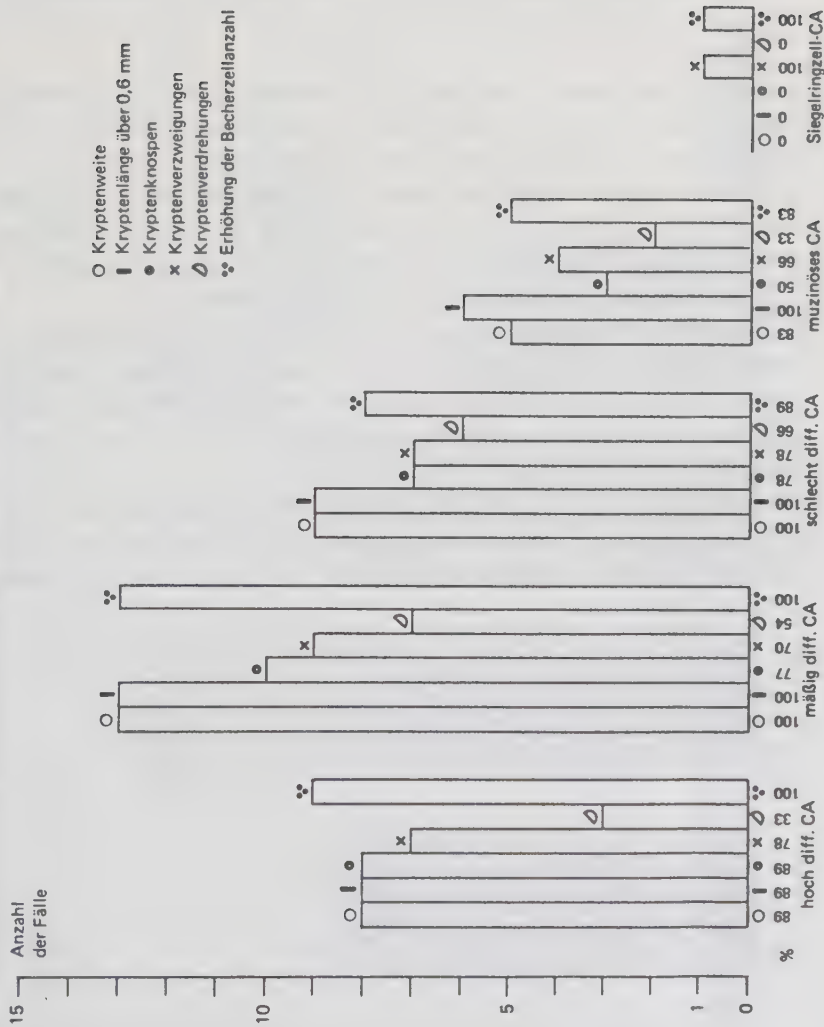
Sulfomuzin/ Transitional mucosa (nach Kryptenabschnitten geordnet)

Darmabschnitt	unteres Kryptendrittel Menge Anzahl	mittleres Kryptendrittel Menge Anzahl	oberes Kryptendrittel Menge Anzahl	Oberflächen-oder Zottenepithel Menge Anzahl
Ileum				
Colon ascend.	∅ + ++ 5 10	∅ + ++ 1 13 1	∅ + ++ ++ 2 6 6 1	∅ + ++ +++ 4 6 4 1
Colon trans.	∅ + ++ +++ 2 6 1 1	∅ + ++ +++ 1 5 3 1	∅ + ++ +++ 1 5 2 2	∅ + ++ +++ 3 3 3 4
Colon descend.	+ ++ +++ 5 1	+ ++ +++ 2 3 1	+ ++ +++ 1 3 2	+ ++ +++ 2 3 1
Colon sigmoid.	∅ + ++ +++ 2 18 4	+ ++ +++ 13 9 2	+ ++ +++ 10 9 5	∅ + ++ +++ 1 11 6 6
Rektum	∅ + ++ +++ 2 17 2	+ ++ +++ 10 8 3	+ ++ +++ 8 8 5	+ ++ +++ 11 7 3

4. Morphologische und histochemische Veränderungen der 'transitional mucosa' in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Dickdarmkarzinoms.

Die verschiedenen m o r p h o l o g i s c h e n Kriterien, die in unterschiedlicher Wertigkeit die Diagnose einer Übergangsschleimhaut erlauben, sind nach ihrer Häufigkeitsverteilung in Tabelle XXI aufgeführt. Zur Auswertung können hier die hoch, mäßig und schlecht differenzierten Adenokarzinome sowie das muzinöse Karzinom herangezogen werden. Das Tumorkollektiv enthielt nur ein Siegelringzell-Karzinom, das die drei wichtigsten Merkmale der 'transitional mucosa' jedoch vermissen ließ. Die beiden wichtigsten Kriterien, die Kryptenerweiterung und die Kryptenverlängerung, die wesentlich zur Diagnose einer 'transitional mucosa' beitragen, waren unabhängig vom Differenzierungsgrad bei den hier verglichenen Kollektiven nahezu immer vorhanden. Auch eine Erhöhung der Becherzellzahl in einer solchen Schleimhaut kann als die Regel angesehen werden. Kryptenknospen waren beim muzinösen Karzinom sowie beim mäßig und schlecht differenzierten Adenokarzinom etwas weniger häufig als bei den hoch differenzierten Tumoren zu erkennen. Kryptenverzweigungen kamen in jeder Tumorgruppe in ähnlicher Häufigkeit vor. Kryptenverdrehungen wurden in über der Hälfte der Fälle von mäßig und schlecht differenzierten Adenokarzinomen aber nur in einem Drittel der hoch differenzierten und der muzinösen Karzinome beobachtet.

Morphologische Kriterien der 'transitional mucosa' in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad



Einen Vergleich der verschiedenen Schleimsubstanzen in der 'transitional mucosa' bezogen auf die verschiedenen untersuchten Karzinomtypen, die nach dem Differenzierungsgrad bzw. nach dem Vorkommen größerer Mengen intrazellulären oder extrazellulären Schleims unterschieden wurden zeigt Tabelle XXII.

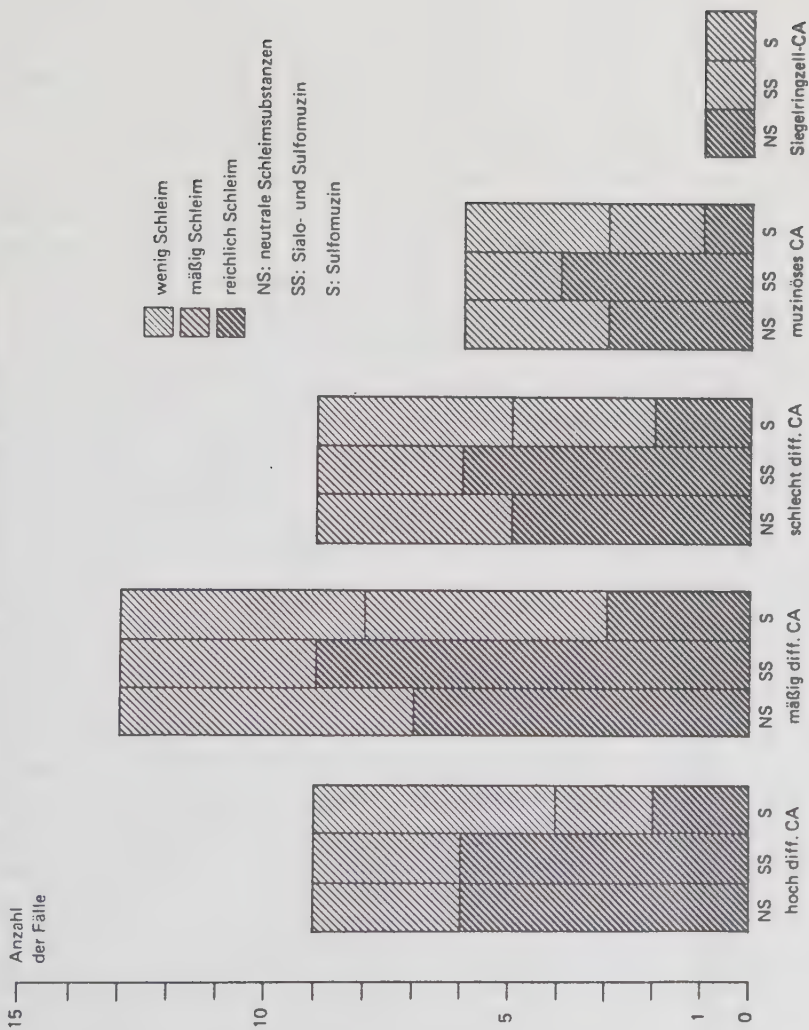
Neutrale Schleimsubstanzen sind unabhängig vom Differenzierungsgrad in mäßigen bis größeren Mengen zu erkennen, und zwar in etwa gleicher Häufigkeitsverteilung.

Auch die sauren Schleimsubstanzen insgesamt zeigen ein ähnliches Verteilungsmuster unabhängig von der histologischen Struktur der Tumoren. In der Mehrzahl der Fälle enthält die 'transitional mucosa' reichlich saure Muzine.

Bei den Sulfomuzinen zeigt sich ein meist nur geringer Gehalt der Übergangsschleimhaut, jedoch werden beim hoch, beim mäßig und beim schlecht differenzierten Adenokarzinom sowie beim muzinösen Karzinom zumindest stellenweise auch hohe Werte an Sulfomuzinen ermittelt.

Die Anzahl der Fälle in den verschiedenen Gruppen ist zu klein, um möglicherweise vorhandene unterschiedliche Tendenzen im Gehalt der Übergangsschleimhaut an den verschiedenen Mukosubstanzen erkennen zu lassen.

Histochemische Kriterien der 'transitional mucosa' in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad



5. Teilmerkmale einer 'transitional mucosa' in der Dickdarmschleimhaut entfernt vom Karzinom.

Neben den typischen, meist in Kombination auftretenden histologischen Teilmerkmalen der Übergangsschleimhaut finden sich einzelne Kriterien auch in Schnittpräparaten, die fernab des Tumors, meist aus den Resektionsrändern entnommen wurden. Zur Auswertung stehen 85 Schnittpräparate aus Darmresektaten mit Karzinomen zur Verfügung (siehe Tabelle XXIII).

Der mit 48% häufigste Einzelbefund ist in diesen Präparaten eine Erhöhung der Becherzellzahl. In knapp einem Drittel sind außerdem erweiterte Krypten zu erkennen (Abb. 11 S. 95). Das dritthäufigste Merkmal der 'transitional mucosa', die Kryptenverlängerung über 0,6 mm liegt nur bei 15% der Schnitte vor. Gleich häufig sind Knospenbildungen zu erkennen. Nur in wenigen Fällen liegen auch Kryptenverzweigungen und -verdrehungen vor. Besonders häufig aber zeigt sich in 74% der Schnittpräparate eine feinpapilläre Strukturierung des Oberflächenepithels. Dieser Befund ist in der nicht im Sinne einer voll ausgebildeten 'transitional mucosa' umgebauten Schleimhaut somit noch etwas häufiger als in der Übergangsschleimhaut. Somit fällt er wegen seiner Häufigkeit auch fernab von Karzinomen aus dem Rahmen und ist möglicherweise mit anderweitigen Schleimhautschädigungen, wie etwa einer unspezifischen chronischen Entzündung verbunden. An weiteren Veränderungen, die offensichtlich nicht mit einer Ausbildung einer Übergangsschleimhaut in Verbindung stehen, war die Pseudomelanose mit 40% am häufigsten. Ein Viertel der Schnittpräparate zeigt eine deutliche Rundzellvermehrung der Lamina propria teilweise mit deutlicher Eosinophilie, die mit einer Verbreiterung der Mitosezone und leichten Dysplasien vergesellschaftet sein kann.

Die Befunde zeigen, daß auch fernab der Tumoren meist diskrete Veränderungen auftreten können (FILIPE und BRANFOOT 1974, SHAMSUDDIN et al. 1981, RIDELL und LEVIN 1977), die einzelne histologische Teilmerkmale, nicht jedoch das Gesamtbild der Übergangsschleimhaut bieten. Zudem finden sich häufig eine Pseudomelanose und mäßig chronische entzündliche Veränderungen.

Wesentliche qualitative und quantitative histochemische Veränderungen in Präparaten aus dem tumorfreien Resektionsrand der Därme mit Karzinomen sind gegenüber dem Gesamtkollektiv nicht zu verzeichnen.

Neutrale Muzine sind im Vergleich mit der 'transitional mucosa' eher etwas vermindert.

Der Gesamtgehalt an sauren Schleimsubstanzen ist auch in tumorfernen Dickdarmabschnitten erhöht (siehe Abb. 12 S. 95), jedoch mit knapp 40% der Schnittpräparate mit reichlich Schleimgehalt niedriger als in der Übergangsschleimhaut.

Der Sulfomuzingehalt in den tumorfreien Resektionsrändern hingegen ist gegenüber der Übergangsschleimhaut leicht erhöht. Somit sind in diesen Präparaten auch histochemisch nicht die typischen Merkmale einer 'transitional mucosa' zu beobachten.

Tabelle XXIII

Häufigkeit von Merkmalen eines Schleimhautumbaus in tumor-
fernen Abschnitten der Dickdarmmukosa.

(Anzahl der Schnittpräparate 85)

	Anzahl	Prozent
Becherzellanzahl erhöht	41	48%
Kryptenerweiterung	26	30%
Kriptenverlängerung über 0,6 mm	13	15%
Knospenbildung	13	15%
Kriptenverdrehungen	9	10%
Kriptenverzweigungen	3	3,5%
Papillär strukturiertes Epithel	63	74%
Pseudomelanose	34	40%
Rundzellvermehrung der Lamina propria	22	25%
Mitosezone verbreitert	9	10%
Dysplasie (leicht)	4	4%

6. Teilmerkmale einer 'transitional mucosa' bei Kontrollfällen (ohne Karzinome).

Im Kontrollkollektiv waren, wie schon in der Übergangsschleimhaut, in der Umgebung der Dickdarmkarzinome histologisch eine Erweiterung der Krypten und zytologisch eine Erhöhung der Becherzellanzahl am häufigsten. Seltener als in typischer 'transitional mucosa' war das Merkmal einer Kryptenverlängerung (nur bei 22,8% der Präparate) vorhanden. Papilläre Strukturen der Schleimhautoberfläche waren im Kontrollkollektiv von tumorfreien Darmresektaten in nahezu gleicher Häufigkeit wie in der 'transitional mucosa' nachzuweisen. Dysplasien fanden sich dagegen ebensowenig wie eine Verbreiterung der Mitosezone. Kryptenknospen, Kryptenverzweigungen und Kryptenverdrehungen waren in typischer Übergangsschleimhaut wesentlich häufiger zu beobachten als im Kontrollkollektiv. Die im einzelnen erhobenen Befunde und deren Häufigkeit gehen aus Tabelle XXIV hervor.

Insgesamt treten also in einem Kontrollkollektiv nicht-tumoröser Dickdarmerkrankungen in einem relativ hohen Prozentsatz histologische Teilmerkmale einer Übergangsschleimhaut, häufig auch in Kombination miteinander auf, sodaß sich in einzelnen Fällen unter Berücksichtigung aller wesentlichen Kriterien auch hier das Bild der 'transitional mucosa' ergibt.

Tabelle XXIV

Merkmale der Mukosa in Kontrollfällen	Anzahl der Schnitte	verändert	
		Anzahl	Prozent
Krypten- erweiterung	44	34	77,2%
Kryptenlänge über 0,6 mm	44	10	22,8%
Krypten- knospen	44	17	38,6%
Krypten- verzweigungen	44	8	18,2%
Krypten- verdrehungen	44	4	9%
Becherzell- anzahl erhöht	44	36	81,8%
Papilläre Strukturen des Oberflächenepithels	44	27	61,3%
leichte Dysplasie	44	0	0
Verbreiterte Mitosezone	44	0	0

Das Kontrollkollektiv setzt sich aus unterschiedlichen Erkrankungen des Dickdarms oder Krankheiten, die die Dickdarmwand mit einbeziehen, zusammen. Hieraus ergibt sich die Frage, ob die beschriebenen Veränderungen im Sinne einer 'transitional mucosa' bei den verschiedenen nichttumorösen Erkrankungen des Dickdarms gleich häufig sind. Die Auswertung geht aus Tabelle XXV hervor.

Bei den 8 vorliegenden Fällen von Divertikulose ist die Kryptenerweiterung und die Erhöhung der Becherzellzahl die häufigste morphologische Veränderung (siehe Abb. 7, 8, 9, S. 95) gefolgt von Kryptenknospen. Eine Kriptenverlängerung über 0,6mm findet sich in 4 Schnittpräparaten von 3 Divertikulosefällen, wobei innerhalb des Kontrollkollektivs bei der Divertikulose die stärkste Kriptenverlängerung mit bis zu 0,8 mm vorkommt. Kriptenverzweigungen und -verdrehungen sind in Fällen von Dickdarmdivertikulose offensichtlich selten.

Bei 3 Fällen wurde eine Teilresektion des Colon transversum wegen ausgedehnter pericolischer Fettgewebsnekrosen mit partiellen Dickdarmwandnekrosen notwendig. In den Randpartien der Nekrosen traten in der Mehrzahl der Schnittpräparate Kryptenerweiterungen auf. Eine Erhöhung der Becherzellzahl war in allen Präparaten herdförmig zu verzeichnen. Auch in diesem Kontrollkollektiv fanden sich in der Mehrzahl der untersuchten Schnitte papilläre Oberflächenstrukturen. Die selten auftretenden Merkmale wie Kryptenknospen, Kriptenverzweigungen und Kriptenverlängerungen stehen in unseren Präparaten mit einer Schleimhautregeneration im Randbereich von Nekrosen im Zusammenhang.

In zwei Fällen einer Darmendometriose wurden in nahezu allen Schnittpräparaten beider Fälle auch eine Becherzellzahlerhöhung festgestellt. Kryptenerweiterungen und -verlängerungen über 0,6 mm wurden in zwei Dritteln, gefolgt von Kryptenknospen und -verzweigungen, die in einem Drittel der vorhandenen Schnittpräparate beider Fälle zu finden waren.

Ein Darm, der das Bild einer ausgeprägten Strahlencolitis zeigte, ließ in allen vorhandenen Präparaten eine Kryptenerweiterung, Knospenbildungen und papilläre Oberflächenstrukturen erkennen. Auch Kryptenverzweigungen und Kryptenverdrehungen waren häufig zu beobachten. Die Becherzellzahl war herdförmig deutlich erhöht (Abb. 10 S.95). Eine Kryptenverlängerung war bei diesem mit Atrophie der Schleimhaut einhergehenden Prozeß erwartungsgemäß nicht vorhanden. Dysplasien oder eine Verbreiterung der Mitosezone lagen im gesamten Kontrollkollektiv nicht vor.

Tabelle XXV

Diagnose	Anzahl der Schnitte	Krypten- erweiterungen	Krypten- länge über 0,6 mm	Krypten- knospen	Krypten- verzweigungen	Krypten- verdrehungen	Becherzellanzahl erhöht	Papilläre Strukturen	Leichte Dysplasie	Verbreiterte Mitosezone
Divertikulose 8 Fälle	29	23 (8)	4 (3)	10 (6)	3 (1)	3 (2)	22 (8)	18 (7)	0	0
Pankreatitis/ Darmwandnekr. 3 Fälle	7	4 (3)	1 (1)	2 (1)	1 (1)	0	7 (3)	5 (2)	0	0
Strahlen- colitis 1 Fall	3	3 (1)	0	3 (1)	2 (1)	1	2 (1)	3 (1)	0	0
Endometriose 2 Fälle	6	4 (2)	4 (2)	2 (2)	2 (2)	0	5 (2)	1 (1)	0	0

() Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Fälle mit den entsprechenden Merkmalen an.

Muzinhistochemische Befunde beim Kontrollkollektiv nicht-tumoröser Erkrankungen des Dickdarms bzw. mit Einbeziehung des Dickdarms (siehe Tabelle XXVI).

a) Neutrale Schleimsubstanzen:

Histochemisch sind bei Betrachtung des gesamten Kontrollkollektivs deutlich weniger neutrale Schleimsubstanzen als in einer typischen 'transitional mucosa' nachzuweisen. Reichlich neutraler Schleim wird nur bei 18,4% der Schnitte des Kontrollkollektivs gegenüber 32,4% in der Übergangsschleimhaut verzeichnet. Die Schleimmengen bei den Kontrollfällen ähneln zu einem großen Teil der normalen Mukosa der Karzinomfälle.

b) Saure Schleimsubstanzen (Sialo- und Sulfomuzine)

Die Kontrollfälle zeigen eindeutig einen geringeren Gehalt an sauren Muzinen als die 'transitional mucosa'. Darin ähneln sie stark der normalen Mukosa. Reichlich saure Mukosubstanzen kamen in 24,5% der Schnittpräparate vor, wohingegen Schnitte aus der 'transitional mucosa' in 49,3% der Fälle reichlich Schleim enthielten. Die normale Dickdarmschleimhaut bei Fällen mit Dickdarmkarzinomen zeigte bei 33,3% der Präparate nur wenig mehr saure Schleimsubstanzen als die Kontrollfälle ohne Tumor, jedoch ebenfalls deutlich weniger saure Muzine als die Übergangsschleimhaut.

c) Sulfomuzin

Die normale Schleimhaut bei Fällen von Dickdarmkarzinomen, die Übergangsschleimhaut und das tumorfreie Kontrollkollektiv zeigte nicht in allen Präparaten Sulfomuzine. In allen drei Gruppen lag in der Mehrzahl der Schnittpräparate nur wenig saurer sulfatierter Schleim vor. Reichliche Sulfomuzine sind

nur in einem geringen Prozentsatz in normaler Schleimhaut aus Karzinomdärmen und in der 'transitional mucosa' nachzuweisen. Im tumorfreien Kontrollkollektiv war diese Schleimqualität insgesamt nur spärlich vorhanden.

Tabelle XXVI

Schleimsubstanzen des Dickdarms: Normale Mukosa (NM) 'transitional mucosa' (tm) und Kontrollkollektiv (KK)									
	Zahl der Schnitte	kein Schleim		wenig Schleim		mäßig Schleim		reichlich Schleim	
		abs. Zahl	%	abs. Zahl	%	abs. Zahl	%	abs. Zahl	%
Neutrale Muzine (NM)	121	0	0	28	23,2%	66	54,5%	27	22,3%
Saure Muzine (NM)	120	0	0	9	7,5%	71	59,2%	40	33,3%
Sulfomuzin (NM)	120	11	9,2%	62	51,6%	36	30%	11	9,2%
Neutrale Muzine (tm)	77	0	0	6	7,8%	46	59,8%	25	32,4%
Saure Muzine (tm)	77	0	0	4	5,2%	35	45,5%	38	49,3%
Sulfomuzin (tm)	76	3	4%	48	63,1%	18	23,7%	7	9,2%
Neutrale Muzine (KK)	49	0	0	19	38,8%	21	42,8%	9	18,4%
Saure Muzine (KK)	49	0	0	5	10,2%	32	65,3%	12	24,5%
Sulfomuzin (KK)	49	13	26,5%	26	53,1%	10	20,4%	0	0

7. Histologische und histochemische Befunde von Adenomen, hyperplastischen Polypen und der sie umgebenden Schleimhaut.

In insgesamt 12 Fällen der Dickdarmkarzinomresektate fanden sich gutartige Polypen. Es handelte sich in 6 Fällen um hyperplastische Polypen und in weiteren 6 Fällen um tubuläre Adenome. Die gutartigen hyperplastischen Polypen sind histologisch und zytologisch durch sägezahnartige, leicht verlängerte Krypten, pseudopapilläre Auffaltungen des Kryptenepithels und eine Verminderung der Becherzellzahl gekennzeichnet. Es werden nur leichte Dysplasien beobachtet. In der Umgebung dieser Polypen fanden sich nur bei 4 Fällen leichte Schleimhautumbauzeichen wie unregelmäßige Kryptenanordnung, unterschiedliche Kryptenlänge, leichte Kryptenverdrehungen und einzelne Verzweigungen. Gelegentlich waren Kryptenerweiterungen mit dichter Becherzellagerung zu beobachten. Unterschiede in der qualitativen Zusammensetzung der Schleimsubstanzen gegenüber dem Normalbefund einer regelrecht strukturierten Dickdarmschleimhaut waren nicht zu verzeichnen. In keinem Fall bot sich histologisch das Bild der sog. Übergangsschleimhaut mit den entsprechenden histochemischen Befunden.

Bei den als fakultative Präkanzerose geltenden Adenomen handelte es sich im vorliegenden Kollektiv um tubuläre Adenome. Sie enthalten ein proliferierendes Epithel mit deutlich verminderter Becherzellzahl, z.T. verlängerten, häufig engen oder auch erweiterten Tubuli und in der Regel relativ spärlichem Stromaanteil. Leichte bis mäßige Dysplasien mit relativ hoher Kerndichte, gelegentlichem Verlust der Zellpolarität und vermehrten Mitosen waren in allen mituntersuchten Adenomen zu erkennen. Die gegenüber normaler Dickdarmschleimhaut meist nur spärlichen Becherzellen enthielten nur kleine apikal gelegene Schleimvakuolen. Die Proliferationszone ist in den Adenomen generell verbreitert, und Mitosen lassen sich bis an die Oberfläche nachweisen. Gelegentlich ist eine Verschiebung der Kernteilungszone zur Polypenspitze hin zu beobachten. In diesen

Fällen sind an der Schleimhautbasis nicht tumorös veränderte, noch erhaltene Kryptenanteile nachzuweisen, die erweitert sein können, und deren Becherzellzahl wie in der 'transitional mucosa' erhöht sein kann. In der an die tubulären Adenome angrenzenden Schleimhaut zeigten sich jeweils nur Teilmerkmale einer Übergangsschleimhaut. Sie war leicht hyperplastisch, enthielt Kryptenverzweigungen, Verdrehungen und Kryptenknospen. Auch die Becherzellzahl war in der Umgebung dieser gutartigen Tumoren teilweise erhöht. Muzinhistochemische Veränderungen ließen sich in dieser nur leicht umgebauten Schleimhaut nicht nachweisen.

Insgesamt zeigte die Schleimhaut, die an die gutartigen polypösen Läsionen des Dickdarms angrenzt, jeweils nur Teilmerkmale der Übergangsschleimhaut. Eine typische 'transitional mucosa' war in den wenigen Fällen nicht zu beobachten. Wesentliche Unterscheidungsmerkmale der Adenome von einer im Sinne der sog. Übergangsschleimhaut umgebauten Mukosa sind bei den ersten eine ausgeprägte proliferative Aktivität mit verminderter Zellausreifung, Mehrreihigkeit der Zellkerne, erhöhte Mitoserate und Nachweis von Kernteilungsfiguren bis in die apikalen Abschnitte sowie eine mehr oder weniger starke Verminderung und Verkleinerung der Becherzellen. Desweiteren sind in Adenomen nicht nur leichte, sondern auch mittelschwere und starke Dysplasien sowie ein in der Regel wesentlich stärkerer Schleimhautumbau zu verzeichnen.

Demgegenüber zeigt die 'transitional mucosa' diskretere Umbauerscheinungen, eine nicht in allen Fällen nachweisbare Verbreiterung der Mitosezone, in der Kernteilungen jedoch nur bis in das mittlere Drittel hinein beobachtet werden und eine meist ausgeprägte Vermehrung von Becherzellen. Die Dysplasien sind, wenn sie vorkommen, nur leichten Grades. Zudem handelt es sich bei der Übergangsschleimhaut nicht um einen scharf abgrenzbaren proliferierenden polypösen Prozeß mit Tumorcharakter, sondern um eine zwar auch mit Verbreiterung der

Schleimhaut einhergehende Veränderung, die mehr oder weniger ausgedehnte Areale der Dickdarmschleimhaut betreffen kann. Vielfach ist eine scharfe Grenzziehung zur normalen Dickdarmschleimhaut nicht möglich.

IV. Diskussion

1. Angesichts der zunehmenden Häufigkeit des Dickdarmkarzinoms in der Bevölkerung von Industrienationen konzentrieren sich die Bemühungen in diagnostischer Hinsicht darauf, die Tumoren in einem frühen kurablen Stadium zu erfassen bzw. präkanzeröse Veränderungen der Schleimhaut zu erkennen. Von besonderer Bedeutung als Karzinomvorläufer sind die Adenome. Die früher als adenomatöse Polypen bezeichneten, zunächst gutartigen Tumoren können in Abhängigkeit von der Größe (bis zu 10 mm etwa 1%, bei 10-20 mm etwa 10% und bei über 20 mm Polypendurchmesser über 50% Entartungsrisiko) und der histologischen Struktur maligne entarten (MORSON 1974, EIDE 1983, MUTO et al. 1975), wobei dem villösen Adenom die größte Entartungspotenz zugemessen wird (40% MORSON 1974). In den Tumoren treten zelluläre Atypien und gewebliche Dysplasien auf, die über ein zunächst noch nicht infiltratives Wachstum schließlich unter Zerstörung der Lamina muscularis mucosae und mit Infiltration der Submukosa zum destruierend wachsenden Karzinom überleiten können. Ein Teil der Karzinome geht nach den Angaben im Schrifttum (CRAWFORD und STROMEYER 1983) nicht aus Adenomen, sondern aus der flachen Schleimhaut hervor. Die präkanzeröse Schleimhautveränderung kann also in solchen Fällen endoskopisch kaum erfaßt werden.

2. Schon in den 60iger Jahren (FILIPE 1969) wurde das Augenmerk auf die Schleimhaut in der Umgebung der Karzinome gerichtet, um möglicherweise Veränderungen zu erkennen, die als weitere wesentlicher Ausgangspunkt des Dickdarmkarzinoms neben den Polypen in Betracht zu ziehen sind. Sehr häufig sind in näherer und weiterer Umgebung von Dickdarmkarzinomen, bis maximal 19,5 cm von diesen entfernt (GREAVES et al. 1980), Schleimhautumbauerscheinungen nachzuweisen, die unter dem Begriff 'transitional mucosa' Eingang in das Schrifttum gefunden haben. Es handelt sich um eine Schleimhaut, die durch eine Verbreiterung mit mehr oder weniger starker Verlängerung der Krypten, durch Kryptenerweiterungen, Kriptenverzweigungen, Kryptenknospen und eine erhöhte Becherzellzahl gekennzeichnet ist

(FILIPE 1969, DAWSON und FILIPE 1976, FILIPE und BRANFOOT 1974, SAFFOS und RHATIGAN 1977, RIDELL und LEVIN 1977, GREAVES et al. 1980). Muzinhistochemisch sind in dieser Schleimhaut vermehrt Sialomuzine zu Ungunsten der Sulfomuzine nachweisbar (FILIPE 1969, 1972, FILIPE und BRANFOOT 1974, 1976, DAWSON und FILIPE 1976, RIDELL und LEVIN 1977, SHAMSUDDIN et al. 1981).

3. Wesentliche Voraussetzungen für die Erfassung der muzin-histochemischen Veränderungen einer derartig umgebauten Schleimhaut war die Erarbeitung von Färbemethoden zur Differenzierung von Sialo- und Sulfomuzinen (SPICER 1965), wonach die Gesamtheit der sauren Schleimssubstanzen mit der Alcian-Blau-Färbung bei pH 2,5 und eine selektive Darstellung der Sulfomuzine mit der High-Iron-Diamin-Färbung möglich war. In den folgenden Jahren wurden die Ergebnisse von SPICER überprüft (GAD und SYLVEN 1969, FILIPE 1969) und heute wird die HID-Färbung allgemein zur Differenzierung von Sialo- und Sulfomuzinen oft in der Kombination mit der Alcian-Blau-Färbung zur Untersuchung von Schleimssubstanzen herangezogen (FILIPE 1969, 1972, FILIPE und BRANFOOT 1974, 1976, DAWSON und FILIPE 1976, RIDELL und LEVIN 1977, SHAMSUDDIN et al. 1981, SPICER und SCHULTE 1982). Weiterhin ist eine selektive Darstellung der C₆-O-acetylierten Sialinsäure, die nur von Zellen des Gastrointestinaltraktes produziert wird, möglich (CULLING et al. 1975, COOPER und DURNING 1981). In den meisten Untersuchungen wird jedoch der HID-Färbung zur Differenzierung der genannten Muzine der Vorzug gegeben, da sie relativ einfach durchführbar ist und in Kombination mit Alcian-Blau angewandt werden kann. Die Gesamtmenge an Sialomuzinen ergibt sich bei Anwendung von Alcian-Blau bei pH 2,5 sowie HID aus der Differenz der Gesamtmenge der sauren Schleimssubstanzen und der selektiv dargestellten Sulfomuzine.

Biochemische Untersuchungen der Schleimsubstanzen des Gastrointestinaltraktes haben eine wesentlich größere Vielfalt in der Zusammensetzung der Muzine erbracht, als diese mit histochemischen Methoden darstellbar ist. Die histochemischen Befunde werden in einer Übersichtsarbeit von CLAMP(1980) zusammengestellt, in der aus der Fülle unterschiedlicher Bezeichnungen eine übersichtliche Nomenklatur vorgeschlagen wird.

4. Für die vorliegende Untersuchung ergab sich im Hinblick auf mögliche qualitative und quantitative Abweichungen im Schleimgehalt der Becherzellen die Frage, ob die mit geeigneten Färbemethoden differenzierbaren Schleimsubstanzen im gesamten Dickdarm in gleichartiger Verteilung vorliegen. Nach den Untersuchungen von LEV und SPICER 1965, LINDNER 1969, 1971, FILIPE und BRANFOT 1976, LISTINSKY und RIDELL 1981 sowie SCHNEIDER et al. 1983 liegt im gesamten Dickdarm eine Mischung von neutralen und sauren Schleimsubstanzen und unter diesen von Sialomuzinen und Sulfomuzinen vor. Dabei ergeben sich regionale Unterschiede, die besonders von LINDNER (1969) herausgearbeitet wurden. Übereinstimmend ist danach eine Abnahme der neutralen Muzine von proximal nach distal zu verzeichnen, wohingegen die sauren Schleimsubstanzen vom Zökum zum Rektum hin kontinuierlich zunehmen (SHAMSUDDIN et al. 1982). Derartige Befunde wurden von LINDNER (1969, 1971) auch an verschiedenen Tierarten erhoben. Für den Menschen zeigt sich ein derartiger Gradient mit allmählicher Abnahme der neutralen bei gleichzeitiger Zunahme der sauren Muzine nicht nur speziell für den Dickdarm, sondern für den gesamten Gastrointestinaltrakt. Im Magen dominieren bei Weitem die neutralen Muzine (LEV 1966), während im Dickdarm saure Schleimsubstanzen überwiegen (LINDNER 1969, 1971, FILIPE 1969). Der für den Dickdarm nachgewiesene cranio-caudale Gradient mit Abnahme der neutralen Schleimsubstanzen vom Zökum zum Rektum soll mit einer distal geringeren Fucosekonzentration in den Becherzellen im Zusammenhang stehen (LEV und SPICER 1965). Eine Abnahme von neutralen Schleimsubstanzen vom terminalen Ileum zum Rektum hin ist mit einer

kontinuierlich schwächer werdenden PAS-Reaktion auch an unseren Präparaten nachweisbar (siehe Tabelle IV). Allerdings ergibt sich diese Tendenz nur für das Gesamtkollektiv und nicht für jeden Einzelfall. Grundsätzlich gleichartige Befunde wurden auch von LEV und SPICER (1964) sowie SCHNEIDER et al. (1983) erhoben.

Saure Schleimsubstanzen nehmen von den proximalen zu den distalen Abschnitten des Dickdarms dagegen kontinuierlich zu (LINDNER 1969). Sie sollen im Tierversuch auch unter pathologischen Bedingungen wie Hunger, bestimmten Medikamenten und mit zunehmendem Alter vermehrt sein (LINDNER 1969). Nach unseren Untersuchungen ist für die sauren Schleimsubstanzen ein cranio-caudaler Gradient im Sinne einer Zunahme nach distal sichtbar. Ein derartiger Anstieg wird in unserem Kollektiv hier deutlicher als die Verminderung der neutralen Muzine. Im Rektum ließen 48,2% der Präparate reichlich saure Schleimsubstanzen erkennen, während im Colon ascendens nur bei 9,1% der Schnitte derartige Schleimmengen nachzuweisen waren (siehe Tabelle VI).

Ein cranio-caudaler Gradient war bei den Sulfomuzinen nicht so deutlich wie bei den sauren Muzinen insgesamt.

Schon im Colon ascendens fanden sich bei 22,8% der Präparate reichlich Sulfomuzin. Im Rektum jedoch kamen insgesamt die größten Mengen vor (siehe Tabelle VIII). Unterschiede zwischen den einzelnen Fällen und auch zwischen mehreren Schnittpreparaten aus ein und demselben Darmresektat waren bei den Sulfomuzinen allerdings besonders deutlich, sodaß die Tendenz zur Zunahme der sulfatierten Schleimsubstanzen nach distal ebenfalls nur für das Untersuchungsgut insgesamt und nicht für den Einzelfall erkennbar ist.

4.1. Entsprechend der Ausreifung des Dickdarmepithels von der Mitosezone an der Kryptenbasis zur Schleimhautoberfläche hin (EDER 1966) sind die differenzierbaren Schleims-substanzen auch in den verschiedenen Kryptenabschnitten in unterschiedlicher Menge verteilt. Für die neutralen Muzine liegt das Maximum im mittleren Kryptendrittel. Nach apikal erfolgt offensichtlich eine kontinuierliche Abnahme durch Sekretion des Schleims schon im oberen Kryptendrittel und besonders an der Schleimhautoberfläche. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit den Angaben von FILIPE (1969).

Bei den sauren Schleims-substanzen sollen in der rechten Colonhälfte im unteren Kryptendrittel Sialomuzine, in den oberen zwei Dritteln dagegen Sulfomuzine dominieren. In der linken Colonehälfte sind Sulfomuzine bereits im basalen Kryptendrittel nachzuweisen (FILIPE und BRANFOOT 1976, LISTINSKY und RIDELL 1981). An unserem Untersuchungsgut ist ein derartiger cranio-caudaler Gradient bei den Sulfomuzinen im unteren Kryptendrittel nicht erkennbar. In den oberen Kryptenabschnitten sind saure Schleims-substanzen insgesamt und speziell auch die Sulfomuzine in größeren Mengen nachweisbar als an der Kryptenbasis.

Autoradiografische Untersuchungen von LINDNER (1969) sowie FILIPE (1971) zeigen eine verstärkte Inkorporation von radioaktivem Schwefel von der Kryptenbasis zur Kryptenlichtung hin, was als Ausdruck einer vermehrten Bildung von Sulfomuzinen in den oberflächlicheren Schleimhautanteilen angesehen wird. Während bei den neutralen Schleims-substanzen der Muzingehalt bereits vom mittleren zum oberen Kryptendrittel hin abnahm, war in unserer Untersuchung bei den sauren Muzinen eine wesentliche Abnahme erst vom oberen Kryptendrittel zur Schleimhautoberfläche hin zu verzeichnen.

5. Bei erster orientierender Betrachtung der Schleimhaut am Rand von Dickdarmkarzinomen mit der Lupenvergrößerung erscheint diese normal (FILIPE 1969). Bei näherer Beobachtung und stärkerer Vergrößerung jedoch fallen lange, oft dilatierte Krypten und zahlreiche Becherzellen auf. Die Schleimhaut ist also insgesamt verbreitert, immer wieder sind Kryptenverzweigungen und vergrößerte Becherzellen zu beobachten (DAWSON und FILIPE 1976). Die durch die primären Krypten (RIDELL und LEVIN 1977), welche bei der Lupenbetrachtung der Oberfläche der Dickdarmschleimhaut der Furchen zwischen kleinen Schleimhautfeldern entsprechen, entstehende sog. Palmbblattstruktur ist aufgehoben.

5.1. Die Kryptenlänge einer voll ausgebildeten 'transitional mucosa' beträgt nach GREAVES et al. (1980) mehr als 0,8 mm. Wir konnten in einem Fall eine Kryptenlänge von 1,27 mm als Maximalwert ermitteln. Die Becherzellen sind in typischer Übergangsschleimhaut so dicht gelagert, daß ihre Zahl auch an der Schleimhautoberfläche bei Weitem die der Saumzellen übersteigt. Mitosen sind nicht nur im basalen Kryptendrittel nachzuweisen, sondern finden sich auch bis zur halben Höhe der ohnehin verbreiterten Schleimhaut (SAFFOS und RHATIGAN 1977). Dysplasien werden vom gleichen Autor erwähnt. Auch in unseren Fällen konnten in einem Viertel der Schnittpräparate herdförmige Dysplasien nachgewiesen werden. Es handelte sich jedoch durchweg nur um geringe Abweichungen der normalen Zellmorphologie.

5.2. Untersuchungsergebnisse zur Häufigkeit der histologischen und zytologischen Teilmerkmale der 'transitional mucosa' liegen uns aus dem Schrifttum nicht vor. Eine Erhöhung der Becherzellzahl fand sich in unserem Material bei 94,6% der Schnittpräparate aus der Übergangsschleimhaut. Dieses Merkmal ist somit die am häufigsten zu beobachtende Veränderung. Nahezu gleich oft wurden eine Kryptenerweiterung (90,6%) und eine Kryptenverlängerung (88%) beobachtet. Ein weiterer Befund, der bei 65,3% der Präparate zu beobachten war, und dem bisher offenbar nur wenig Beachtung geschenkt wurde, ist eine papilläre oder

pseudopapilläre Struktur der Schleimhautoberfläche, wobei es sich jedoch in der Regel nur um sehr kurze Fortsätze mit oder ohne Stromaachsen handelt. In gut der Hälfte der Präparate wurden Kryptenknospen und Kryptenverzweigungen beobachtet. Nennenswerte Kryptenverdrehungen, wie sie bei entzündlichen Prozessen in der Dickdarmschleimhaut nicht selten zu beobachten sind, kamen nur in etwa einem Drittel der Präparate der 'transitional mucosa' vor. Eine Verbreiterung der Mitosezone lag bei 7,1% der Präparate vor, ist also eher selten. Kernteilungsfiguren waren dabei jedoch nicht in der oberen Kryptenhälfte zu verzeichnen. Eine augenfällige Erhöhung der Mitoserate war in der 'transitional mucosa' nicht zu beobachten.

Im Zusammenhang mit den lichtmikroskopischen Veränderungen sind ultrastrukturelle Befunde an der normalen Dickdarmschleimhaut (PITTMANN und PITTMANN 1966, KAYE et al. 1973) sowie an hyperplastischer und adenomatös transformierter Dickdarmschleimhaut von Interesse (DAWSON und FILIPE 1976, KAYE et al. 1973). Die Autoren konnten das Verweilen unreifer Zellen in höheren Kryptenabschnitten sowie eine Verminderung der reifen absorptiven Zellen nachweisen. Gleichzeitig fanden sie eine Zunahme der Zahl und Größe der Becherzellen, die häufig eine vergrößerte Golgizone aufwiesen. In den Zysternen des Golgikomplexes der Becherzellen lassen sich saure Mukopolysaccharide histochemisch auch mit dem Elektronenmikroskop nachweisen (BERLIN 1967). Der Golgiapparat ist offensichtlich der Syntheseort für diese Schleimsubstanzen (UEBERBERG et al. 1969).

In der Übergangsschleimhaut liegt nach DAWSON und FILIPE (1976) ein Fehler im normalen Prozeß der Zelldifferenzierung vor, und nur ein Teil der unreifen Zellen der Schleimhautbasis ist in der Lage bei der Wanderung entlang der Krypten auszureifen. Die proliferativen Fähigkeiten dieser Zellen sollen erhalten bleiben, womit der Befund von Kernteilungsfiguren in höheren Kryptenabschnitten zu erklären wäre.

5.3. Neben qualitativen und quantitativen Veränderungen im Enzymmuster der 'transitional mucosa' und von Tumoren gegenüber normaler Dickdarmschleimhaut (FILIPE 1971) wurden mit differenzierten biochemischen Verfahren eine Vermehrung von Hexosaminen und Sialinsäure beobachtet (FILIPE und COOK 1974). Nach neueren Untersuchungen konnten aus menschlicher Dickdarmmukosa sechs verschiedene Schleimklassen isoliert werden (PODOLSKY und ISSELBACHER 1983). Bei entzündlichen Dickdarm-erkrankungen wie der Colitis ulcerosa wurde von den Autoren eine z.T. selektive Alteration einzelner dieser Untergruppen der Schleimsubstanzen beobachtet. Nach unseren Untersuchungen ist der Gehalt der Übergangsschleimhaut an neutralen Schleimsubstanzen in allen Colonabschnitten etwa gleich. Ein cranio-caudaler Gradient liegt demnach bei der 'transitional mucosa' nicht vor. Insgesamt läßt sich mäßig viel neutrales Muzin nachweisen. Besonders auffällig dagegen ist in unseren Präparaten das Vorkommen großer Mengen an sauren Schleimsubstanzen und hier speziell der Sialomuzine in der umgebauten Dickdarmschleimhaut. Lediglich im Colon ascendens konnten bei 18% unserer Präparate nur geringe Quantitäten an sauren Muzinen in der Übergangsschleimhaut nachgewiesen werden. Ein cranio-caudaler Gradient, wie er für die normale Schleimhaut ermittelt wurde, besteht in der Übergangsschleimhaut offenbar aber nicht. Eine Zunahme der Sialomuzine in der 'transitional mucosa' wird Übereinstimmend von allen Untersuchern beobachtet (FILIPE 1969, 1972, FILIPE und BRANFOOT 1974, 1976, DAWSON und FILIPE 1976, SAFFOS und RHATIGAN 1977, RIDELL und LEVIN 1977, SHAMSUDDIN et al. 1981). FILIPE und BRANFOOT (1974) konnten in umgebauter Schleimhaut in der linken Colonehälfte einen stärkeren Anstieg an Sialomuzinen als in der rechten Dickdarmhälfte beobachten. Zudem sollen proximal des Tumors stärkere Veränderungen der Schleimhaut als distal bestehen (FILIPE und BRANFOOT 1974). Der Wandel in der Schleimqualität soll bereits in den tieferen Kryptenanteilen beginnen und sich kontinuierlich auf die gesamte Krypte erstrecken

(LISTINSKY und RIDELL 1981). Offensichtlich deutet sich mit der Zunahme der Sialomuzine ein Rückschritt auf eine frühe ontogenetische Stufe an, da auch im fetalen Colon deutlich die Sialomuzine überwiegen (FILIPE und BRANFOOT 1974, LEV 1968). Die Befunde wurden durch autoradiografische Untersuchungen an normalen fetalen und adulten Därmen bestätigt, welche im fetalen Colon eine wesentlich geringere Inkorporation radioaktiven Schwefels erbrachten (LEV und ORLIC 1974).

Sulfomuzine sind in der Übergangsschleimhaut mehr oder weniger stark vermindert oder können fehlen (FILIPE 1969, FILIPE und BRANFOOT 1974). In unseren Präparaten der 'transitional mucosa' war eine Verminderung der Sulfomuzine gegenüber der normalen Schleimhaut deutlich nachweisbar. Die Sulfomuzine ließen aber einen zumindest angedeuteten cranio-caudalen Gradienten mit Zunahme nach distal auch in der 'transitional mucosa' erkennen.

5.4. In den verschiedenen Kryptenabschnitten der Übergangsschleimhaut liegen die Schleimssubstanzen in etwas unterschiedlichen Mengen vor. So sind neutrale Muzine im mittleren und oberen Drittel der 'transitional mucosa', besonders aber im Bereich der Schleimhautoberfläche gegenüber dem Kontrollkollektiv einer nicht umgebauten Schleimhaut, deutlich vermindert. Demgegenüber sind Sialomuzine im gesamten Kryptenverlauf der Übergangsschleimhaut stark vermehrt, Sulfomuzine wurden vorwiegend im oberen Kryptendrittel nachgewiesen (FILIPE 1969). Bei allgemein deutlicher Verminderung der Sulfomuzine in der 'transitional mucosa' waren im oberen Kryptendrittel im Gegensatz zu den basalen Abschnitten nahezu normale Quantitäten dieser Schleimart zu erkennen. Die Lokalisation der Sulfomuzine, die somit in der Übergangsschleimhaut ähnlich wie in normaler Mukosa ist, und der auch in der 'transitional mucosa' nachweisbare cranio-caudale Gradient dieser Schleimart lassen vermuten, daß die Bildung sulfatierter Schleimssubstanzen von Umbauvorgängen sowie von den übrigen histochemischen Veränderungen unabhängig ist.

6. Nach den Untersuchungen von GREAVES et al. (1980) ist die Ausbildung der 'transitional mucosa' und ihre flächenhafte Ausdehnung unabhängig vom Alter der Patienten, vom Geschlecht, von der Tumorgröße und vom Differenzierungsgrad sowie der Invasionstiefe. Auch korreliert sie nicht mit dem Schleimgehalt des Tumorgewebes selbst und mit der Anwesenheit von Adenomen. Dagegen soll der Anstieg der Sialomuzine nach Angaben von FILIPE und BRANFORD (1974) in direkter Beziehung zur Infiltrationstiefe des Tumors stehen. Nach unseren Untersuchungen ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede in der Ausprägung der verschiedenen Teilmerkmale der 'transitional mucosa' in Abhängigkeit von der Tumordifferenzierung. Es ist lediglich darauf hinzuweisen, daß das eine Siegelringzell-Karzinom dieser Untersuchungsreihe eine typische 'transitional mucosa' nicht erkennen ließ.

7. In Schnittpräparaten, die aus dem Bereich der Resektionsränder der Operationspräparate entnommen wurden, fanden sich bei Fällen mit Dickdarmkarzinomen gelegentlich Abweichungen vom normalen Schleimhautbild, ohne daß hier die Gesamtheit der Befunde die Diagnose einer Übergangsschleimhaut zuließ. So waren am häufigsten papilläre Strukturen an der Schleimhautoberfläche (74% der Schnittpräparate) zu beobachten. Diese Veränderung kommt in sonst weitgehend normaler Dickdarmschleimhaut somit derart häufig vor, daß sie nicht als charakteristisch für die Übergangsschleimhaut angesehen werden kann, obwohl sie auch hierbei zu beobachten ist. Eine Erhöhung der Becherzellzahlen wurde herdförmig bei 48% der Präparate ermittelt. Sie ging häufig mit einer Kryptenerweiterung (30% der Präparate) einher. Andere Befunde wie Kriptenverlängerungen, Kriptenverdrehungen, Knospenbildungen sowie eine Verbreiterung der Mitosezone waren seltener. Gleichartige Befunde wurden ebenfalls außerhalb der 'transitional mucosa' - auch von SHAMSUDDIN et al. (1981) erhoben. Gegenüber dem Gesamtkollektiv sind wesentliche qualitative und quantitative histochemische Veränderungen aus tumorfreien Resektionsrändern nicht zu verzeichnen.

Zusammengefaßt handelt es sich bei der Übergangsschleimhaut um eine hyperplastische und umgebaute Mukosa, die nicht nur durch eine Verbreiterung sondern auch durch Abweichungen in der qualitativen Zellzusammensetzung des Kryptenepithels gekennzeichnet ist. Die normale Schleimhautarchitektur ist durch das Auftreten von Kriptenverzweigungen, Kriptenknospen und Kriptenverdrehungen gestört. Der Gehalt an Sialomuzinen ist gegenüber den neutralen Schleimsubstanzen und den Sulfo-muzinen erhöht. Einzelne morphologische Teilmerkmale der 'transitional mucosa' lassen sich aber auch in der Colon-schleimhaut bei bestehenden Dickdarmkarzinomen nachweisen, ohne daß das histologische Gesamtbild die Diagnose einer Übergangsschleimhaut rechtfertigt.

8. Nachdem die morphologischen und muzinhistochemischen Veränderungen in der näheren und weiteren Umgebung von Dickdarmkarzinomen herausgearbeitet worden waren, wurden von verschiedenen Untersuchern Überlegungen darüber angestellt, ob es sich bei der 'transitional mucosa' um eine primäre, also der Tumorentstehung vorausgehende oder um eine sekundäre Veränderung handelt, die letztlich Folge des Karzinoms ist.

8.1. FILIPE deutet in ihren Arbeiten (1969, 1971, 1984, FILIPE und BRANFOOT 1974, 1976, DAWSON und FILIPE 1976) die 'transitional mucosa' als primäres Phänomen, da die Veränderungen des Schleims auch in tumorfernen Abschnitten des Colon vorhanden sind. Danach läge nicht nur eine lokale Alteration der Mukosa, die möglicherweise durch den Tumor bedingt sein könnte, vor. Das Überwiegen von Sialomuzin und die Reduktion von Sulfomuzin ähnelt dem Sekretionsschema des menschlichen fetalen Schleims, sodaß dies die Rückkehr zu einem embryonalen Stadium anzeigt, welches einer frühen Phase der Karzinogenese entsprechen soll (FILIPE und BRANFOOT 1974).

Auf die Unreife derartiger Zellen deuten immunhistologische Untersuchungen von BARA et al. (1983) hin. Die Autoren fanden fetale Antigene in gastrointestinalem Schleim von Erwachsenen mit Adenokarzinomen. Im Sinne einer primären Entstehung der 'transitional mucosa' als zumindest fakultativen Karzinomvorläufer äußern sich auch SHAMSUDDIN et al. (1981), die die Möglichkeit in Aussicht stellen, durch Screeninguntersuchungen mit Nachweis der Übergangsschleimhaut ein Vorstadium des Dickdarmkarzinoms zu erfassen. Die Autoren stützen sich auf die Untersuchung von 15 Dickdarmkarzinomen, in deren Umgebung sie histologische und histochemische Veränderungen im Sinne einer 'transitional mucosa' auch entfernt vom Tumor nachweisen konnten. Bei keinem der als Kontrolle dienenden 15 Darmpräparate von Unfalltoten konnten sie derartige Veränderungen beobachten. Histologische Veränderungen wie in einer Übergangsschleimhaut konnten von RIDELL und LEVIN (1977) auch in der Umgebung von Adenomen des Dickdarms nachgewiesen werden. In unmittelbarer Nachbarschaft der wenigen zugleich mit Karzinomen vorkommenden tubulären Adenome unseres Untersuchungsgutes waren jeweils nur histologische Teilmerkmale und nicht das Vollbild einer 'transitional mucosa' vorhanden.

8.2. Im Laufe der letzten Jahre wurden von verschiedenen Autoren Veränderungen der Dickdarmschleimhaut gefunden, welchen der 'transitional mucosa' weitgehend entsprachen. Auf Grund dieser Tatsache wurde die Hypothese einer primären Entstehung der 'transitional mucosa' als Karzinomvorläufer in Zweifel gezogen (ISAACSON und ATTWOOD 1979, GREAVES et al. 1980, LISTINSKY und RIDELL 1981, EHSANULLAH et al. 1982, SCHNEIDER et al. 1983). ISAACSON konnte derartige Befunde bei Ulcerationen und Kolostomien erheben, wobei die Kryptenverlängerung jedoch nicht so ausgeprägt war wie die in der Umgebung von Karzinomen. LISTINSKY erhob grundsätzlich gleichartige Befunde auch bei gutartigen mesenchymalen Tumoren,

der Endometriose und bei Metastasen im Darm von anderen Primärtumoren. GREAVES et al. (1980) weist auf ähnliche Veränderungen bei malignen Lymphomen und bei malignen Melanomen hin, EHSANULLAH et al. (1982) fanden bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn eine Vermehrung der Sialomuzine. Entsprechend dem Schweregrad der chronisch entzündlichen Darmerkrankung war in der Untersuchung von SCHNEIDER et al. (1983) eine Abnahme der Sulfo-muzine sowie neutraler Schleimsubstanzen bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn zu verzeichnen. Abweichungen in der normalen Kryptenarchitektur und im Becherzellgehalt wurden außerdem bei der Divertikulose beobachtet (FILIPE 1969, SHAMSUDDIN et al. 1981).

In unserem Kontrollkollektiv, das 14 Dickdarmteilresektate ohne Karzinom umfaßt, lagen ähnliche Befunde wie bei den genannten Autoren vor. Auffällig ist jedoch, daß eine mäßige Kryptenverlängerung hier nur in knapp einem Viertel der Schnittpräparate zu beobachten war. Fast ebenso häufig wie in typischer Übergangsschleimhaut jedoch waren eine Erhöhung der Anzahl der Becherzellen und eine Kryptenerweiterung. Kryptenknospen und Kryptenverzweigungen sowie eine Vermehrung von sauren Schleimsubstanzen waren deutlich seltener als in typischer 'transitional mucosa' von Karzinomdärmen nachweisbar. Somit ergibt sich, daß einzelne Teilmerkmale der 'transitional mucosa' nahezu ebenso häufig auch bei nicht karzinomatösen Erkrankungen des Dickdarms vorkommen können. Ob derartige Abweichungen vom normalen Schleimhautbild auch im völlig gesunden Darm zu beobachten sind, ist aus unserem Untersuchungsgut nicht zu schließen.

Nicht nur das Vorkommen von wesentlichen histologischen Teilmerkmalen der 'transitional mucosa' auch bei nicht karzinomatösen Erkrankungen des Dickdarms sondern auch die histologische Struktur lassen vermuten, daß es sich um ein mehr oder weniger unspezifisches Phänomen handelt, das nur ungewöhnlich häufig in den Randpartien von Dickdarmkarzinomen zu beobachten ist.

Eine Sequenz - normale Schleimhaut - transitional mucosa - Adenom - Karzinom, für die sich in jüngster Zeit FILIPE (1984) ausgesprochen hat, ist mit den bisher vorliegenden umfangreichen morphologischen Untersuchungen nicht zweifelsfrei zu untermauern. Tierexperimentelle Untersuchungen von Dickdarmschleimhaut bei Ratten sollten nach Behandlung mit Karzinogenen morphologische und histochemische Veränderungen, die der 'transitional mucosa' ähnlich sind, zeigen (SHAMSUDDIN und TRUMP 1981). Die publizierten Abbildungen dieser Arbeit lassen jedoch Zweifel an dem Vorliegen einer typischen 'transitional mucosa' aufkommen, zumal in ihnen eine ausgeprägte Proliferations-tendenz des Epithels und auch stärkere Dysplasien zu erkennen sind.

Mit den heute sicher als fakultative Präkanzerose erkannten Adenomen hat die Übergangsschleimhaut die Abweichung von der normalen Kryptenstruktur und vom Kryptenverlauf gemeinsam. Die Schleimhaut ist wie bei den Adenomen verbreitert, wobei diese Veränderung jedoch nicht einen umschriebenen Mukosa-bezirk betrifft, sondern flächenhaft auftritt. Das verhältnismäßig seltene Vorkommen von Dysplasien, die zudem in unserem Untersuchungsgut nur als leicht einzustufen waren, das Fehlen einer nennenswerten Erhöhung der Mitoserate sowie die Gewebsvermehrung sind aber trotz des mehr oder weniger deutlichen Schleimhautumbaus eher mit einer Hyperplasie als mit einer präkanzerösen Veränderung zu vereinbaren.

8.3. Über die kausale Genese der 'transitional mucosa' sind derzeit nur Vermutungen möglich. SAFFOS und RHATIGAN (1977) geben mehrere Interpretationsmöglichkeiten für die Ursache des Schleimhautumbaus an:

- 1) Die Veränderung ist eine unspezifische Antwort der Colonschleimhaut auf einen auslösenden Faktor.
- 2) Sie ist eine spezifische Antwort auf die Gegenwart eines Karzinoms.
- 3) Es handelt sich um eine Schleimhautveränderung als Reaktion auf einen Reiz, der zugleich ein Neoplasma hervorruft.

Das Vorkommen umgebauter Dickdarmschleimhaut im Bereich von Kolostomien, aber auch bei fortgeschrittenen Stadien der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn, könnten ein Hinweis darauf sein, daß das gestörte externe Milieu der Dickdarmlichtung als pathogenetischer Teilfaktor einen Einfluß auf die Schleimhautstruktur ausüben kann, wobei allerdings entzündliche Veränderungen für die 'transitional mucosa' nicht typisch sind. Desweiteren müßten auch vom Tumor selbst abgegebene Produkte für die Entstehung mit in Betracht gezogen werden. Schließlich könnte das Vorkommen einer Übergangsschleimhaut bei der Divertikulose, bei der Endometriose und bei gutartigen wie malignen mesenchymalen Tumoren ein Hinweis auf die Bedeutung von Motilitätsstörungen sein, die nerval oder durch Wandinfiltration bedingt sind. Für die Aufrechterhaltung einer regelrechten Schleimhautmorphologie des Dickdarms ist wahrscheinlich aber das Zusammenwirken eines physiologischen externen Milieus, einer ausgeglichenen Schleimhautproliferation und einer geregelten Funktion aller Strukturelemente der Dickdarmwand erforderlich.

V. Zusammenfassung

Ausgehend von der Hypothese, daß die sog. Übergangsschleimhaut ('transitional mucosa') in der Umgebung von Dickdarmkarzinomen der Tumorentstehung vorausgeht und durch Nachweis ihrer histologischen und histochemischen Merkmale Hinweise auf ein bestehendes Karzinom oder eine präkanzeröse Veränderung der Schleimhaut zu gewinnen sind, wurden 38 Dickdarmresektionspräparate mit Karzinomen und 14 Kontrollpräparate mit anderen Dickdarmmerkrankungen histologisch und muzinhistochemisch untersucht. Von allen Operationspräparaten lagen Schnitte aus dem proximalen und distalen Resektionsrand und jeweils mehrere Präparate aus dem Tumor und umgebender Schleimhaut, bei den Kontrollfällen aus den entsprechenden nichttumorösen Läsionen und in zahlreichen Fällen zusätzlich Präparate aus weiteren Regionen der Resektate vor. Die morphologischen Merkmale wurden an Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten, die muzin-histochemischen Befunde an den Becherzellen mit der PAS-Färbung (neutrale Muzine), mit der Alcian-Blau-Färbung bei pH 2,5 (saure Muzine) und mit der High-Iron-Diamin-Färbung (selektive Darstellung der Sulfomuzine) erhoben.

Entsprechend den in der Einleitung formulierten Fragestellungen ergaben sich folgende Befunde:

1) Für die neutralen Schleimsubstanzen ist am Dickdarm ein cranio-caudaler Gradient mit kontinuierlicher Abnahme von proximal nach distal nachzuweisen. Die sauren Schleimsubstanzen dagegen nehmen vom Colon coecum bis zum Rektum hin zu. Ein ähnlicher Gradient mit ansteigenden Schleimmengen vom Colon ascendens zum Rektum ist auch für die Sulfomuzine ersichtlich. Die erhobenen Befunde haben jedoch nur für das Gesamtkollektiv und nicht für jeden Einzelfall Gültigkeit.

2) Die häufigsten morphologischen Merkmale der sog. transitional mucosa sind eine Vermehrung der Becherzellen (bei 94% der Präparate), eine Kryptenerweiterung (bei 90% der Präparate) und eine Kriptenverlängerung (bei 88% der Präparate). Daneben finden sich seltener Kriptenverzweigungen, Kriptenverdrehungen, Epithelknospen sowie leichte Dysplasien (entsprechend der Definition von MORSON und KONISHI 1980). Histochemisch ist als auffälligster Befund eine Zunahme saurer Schleimsubstanzen, speziell der Sialomuzine, nicht dagegen der Sulfomuzine erkennbar.

3) Die morphologischen und histochemischen Befunde an der Übergangsschleimhaut sind nach unseren Untersuchungen unabhängig von der histologischen Struktur des Karzinoms.

4) Auch in tumorfernen Abschnitten (Resektionsränder) zeigen sich herdförmig gelegentlich Abweichungen von der normalen Schleimhautstruktur, ohne daß hier das typische Bild einer 'transitional mucosa' vorlag. Im einzelnen handelt es sich um eine relativ häufig vorkommende Erhöhung der Becherzellzahl (48% der Präparate) und eine Kryptenerweiterung (30% der Präparate). Nur bei 15% der Präparate ist eine Kriptenverlängerung zu verzeichnen. Saure Schleimsubstanzen sind in diesen Abschnitten spärlicher nachzuweisen als in typischer Übergangsschleimhaut.

5) Beim tumorfreien Kontrollkollektiv sind an umschriebenen Stellen ebenfalls wesentliche Teilmerkmale der 'transitional mucosa' wie eine Vermehrung von Becherzellen (81% der Präparate) und Kryptenerweiterungen (77% der Präparate) ausgebildet. Wesentlich seltener, aber noch bei 22% der Präparate, ist auch eine Verlängerung der Kripten zu ermitteln. Ob sich derartige Veränderungen in der Schleimhautstruktur auch bei Darmgesunden nachweisen lassen, ist aus der vorliegenden Untersuchung nicht zu schließen.

6) Das Vorkommen einer sog. Übergangsschleimhaut in der Nachbarschaft von Dickdarmkarzinomen ist somit in unserem Untersuchungsgut mit Ausnahme eines Falles (Siegelringzell-Karzinom) ein regelmäßiger Befund, dessen wesentliche Teilmerkmale jedoch auch bei anderen Dickdarmerkrankungen vorkommen können, sodaß nach vorliegenden Ergebnissen die 'transitional mucosa' nicht zweifelsfrei als präkanzeröse Schleimhautveränderung anzusehen ist. Das histologische Detailbild eines flächenhaft auftretenden makroskopisch am Resektat nicht erkennbaren Schleimhautumbaus im Sinne der 'transitional mucosa' bietet die Merkmale einer Hyperplasie und mit fast normalem Ausreifungsgrad des Epithels nicht den Befund einer präkanzerösen Läsion. Nach der vorliegenden Untersuchung sind die wesentlichen histologischen und muzinhistochemischen Merkmale der 'transitional mucosa' auch in karzinomfreien Dickdarmresektaten nachweisbar. Keiner der erhobenen Teilbefunde kommt ausschließlich bei Patienten mit Dickdarmkarzinomen vor.

7) Daher ist die bioptisch-histologische Erfassung der Übergangsschleimhaut oder ihrer Teilmerkmale im Gegensatz zur Früherkennung der Adenome als mögliche Karzinomvorläufer für die frühzeitige Erfassung einer karzinomgefährdeten Risikogruppe im Screeningverfahren ohne Bedeutung.

Bild 1, links oben:

E. Nr. 15276/82, normale Schleimhaut Colon descendens.
Alcianblau, Obj. 6,3 x

Bild 2, rechts oben:

E. Nr. 15276/82, normale Schleimhaut Colon descendens.
High-Iron-Diamin, Obj. 6,3 x

Bild 3, links mitte:

E. Nr. 15655/82, Becherzellentleerung im Colon transversum.
High-Iron-Diamin, Obj. 40 x

Bild 4, rechts mitte:

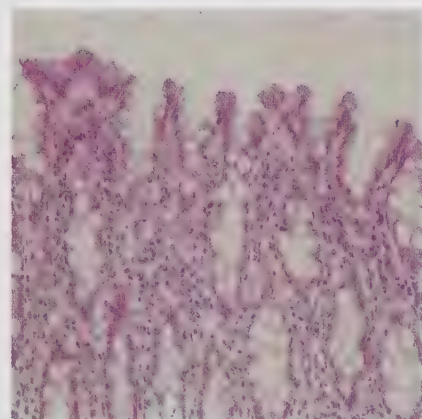
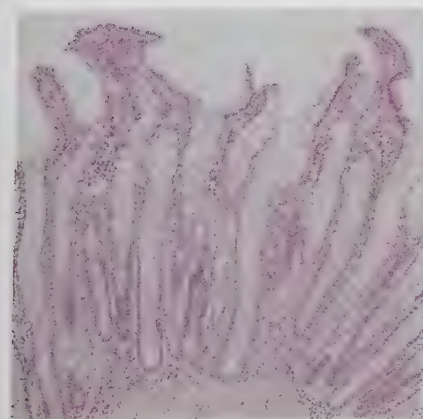
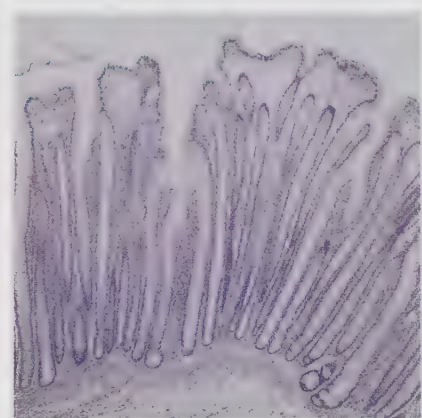
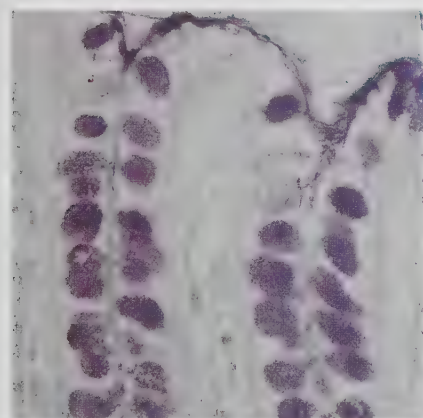
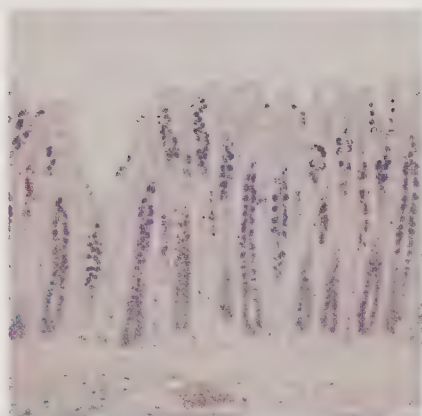
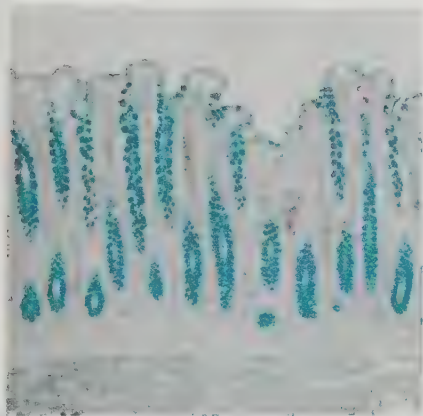
E. Nr. 18332/83, stark verlängerte Krypten (1,27 mm) in
einer 'transitional mucosa', Colon sigmoideum.
HE-Färbung, Obj. 2,5 x

Bild 5, links unten:

E. Nr. 15147/82, papilläre Oberflächenstruktur,
Colon descendens.
HE-Färbung, Obj. 6,3 x

Bild 6, rechts unten:

E. Nr. 2166/83, pseudopapilläre Aufspaltung des
Oberflächenepithels, Colon sigmoideum.
HE-Färbung, Obj. 16 x



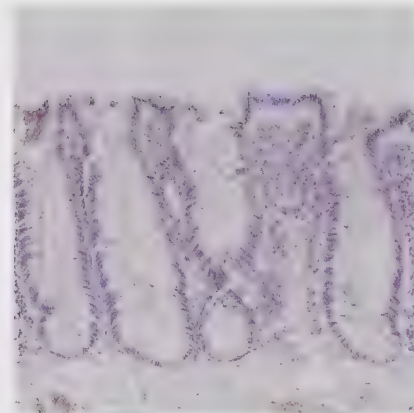
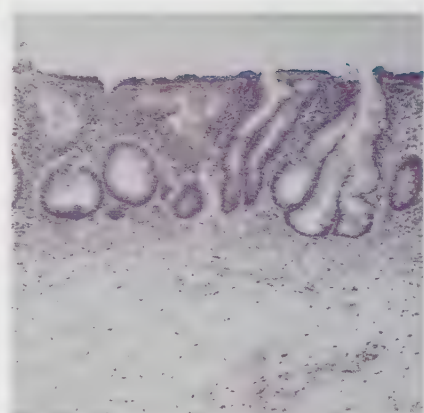
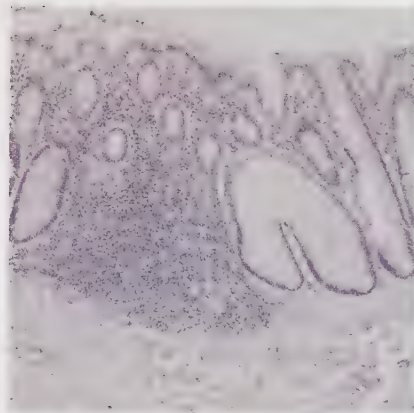
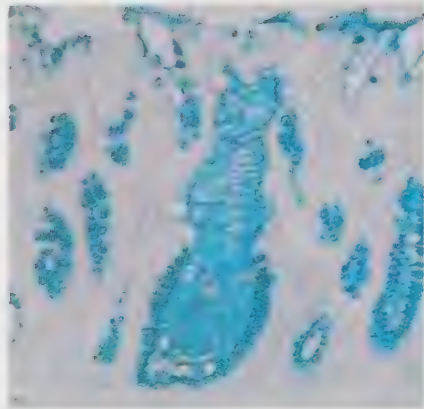
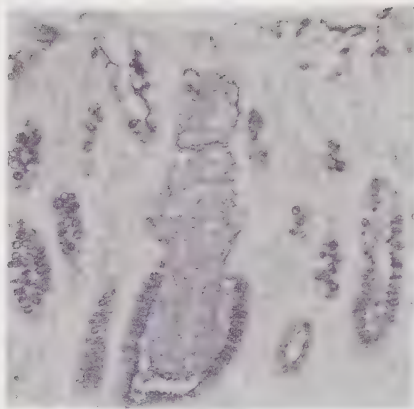


Bild 7, links oben:

E. Nr. 13740/83, starke Kryptenerweiterung und dichte Becherzellagerung, Divertikulose Colon sigmoideum.

High-Iron-Diamin, Obj. 10 x

Bild 8, rechts oben:

E. Nr. 13740/83, starke Kryptenerweiterung und dichte Becherzellagerung, Divertikulose Colon sigmoideum.

Alcianblau, Obj. 10 x

Bild 9, links mitte:

E. Nr. 2665/83, Kryptenerweiterung, Verzweigung, dichte Becherzellanordnung, Divertikulose Colon sigmoideum.

HE-Färbung, Obj. 6,3 x

Bild 10, rechts mitte:

E. Nr. 9724/84, Kriptenverzweigungen und Erweiterungen, herdförmig dichte Becherzellanordnung, Strahlencolitis des Colon sigmoideum.

HE-Färbung, Obj. 6,3 x

Bild 11, links unten:

E. Nr. 16981/82, normal breite Schleimhaut, erweiterte Krypten mit dicht liegenden Becherzellen, Colon ascendens.

HE-Färbung, Obj. 10 x

Bild 12, rechts unten:

E. Nr. 2070/83, leicht verlängerte, erweiterte Krypten mit reichlich sauren Muzinen in vermehrten Becherzellen, Colon sigmoideum.

Alcianblau, Obj. 6,3 x

Schrifttum

- Bara, J. et al.: Immunhistological study of precancerous mucus modification in human distal colonic polyps.
Cancer Res. 43:3885-3891, 1983
- Berlin, J.B.: The localization of acid mucopolysaccharides in the golgi complex of intestinal goblet cells.
J. Cell. Biol. 32:760-766, 1967
- Betzler, M.: Epidemiologie und Risikofaktoren des Kolonkarzinoms.
In: Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie
Ed. Herfarth, Ch., Betzler, M.
Kolonkarzinom Bd. 10:8-12, 1979
- Burkitt, D.P.: Epidemiology of cancer of the colon and rectum.
Cancer 28:3-13, 1971
- Clamp, J.R.: Gastrointestinal mucus.
Clinics in gastroenterology Suppl 1
In: Recent advances in gastrointestinal pathology.
Ed. R. Wright. London: Saunders 1980
- Cooper, J., R. Durning: An improved histochemical method for distinguishing colonic acetylsialomucin from other epithelial mucins.
J. Histochem. Cytochem. 29:1445-1447, 1981
- Crawford, B.E., F.W. Stromeyer: Small nonpolypoid carcinomas of the large intestine.
Cancer 51:1760-1763, 1983
- Culling, C.F. et al.: A histochemical method of differentiating lower gastrointestinal tract mucin from other mucins in primary or metastatic tumours.
J. Clin. Pathol. 28:656-658, 1975
- Dawson, P.A., M.I. Filipe: An ultrastructural and histochemical study of the mucous membrane adjacent to and remote from carcinoma of the colon.
Cancer 37:2388-2398, 1976
- Eder, M.: Zellerneuerung im Magen-Darm-Trakt.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 50:75-90, 1966

- Ehsanullah, M., et al.: Mucinsecretion in inflammatory bowel disease: correlation with disease activity and dysplasia.
Gut 23:485-489, 1982
- Eide, T.J.: Remnants of adenomas in colorectal carcinomas.
Cancer 51:1866-1872, 1983
- Filipe, M.I.: Value of histochemical reactions for mucosubstances in the diagnosis of certain pathological conditions of the colon and rectum.
Gut 10:577-586, 1969
- Filipe, M.I.: ³⁵Sulphur uptake in the mucosa adjacent to carcinoma of the large intestine.
Histochem. J. 3:27-35, 1971
- Filipe, M.I.: Some aspects of the histochemical enzyme distribution in colon and rectum: normal and pathological.
Acta histochem. Suppl 9:333-337, 1971
- Filipe, M.I.: The value of a study of mucosubstances in rectal biopsies from patients with carcinoma of the rectum and lower sigmoid in the diagnosis of premalignant mucosa.
J. Clin. Pathol. 25:123-128, 1972
- Filipe, M.I., A.C. Branfoot: Abnormal pattern of mucus secretion in apparently normal mucosa of large intestine with carcinoma.
Cancer 34:282-290, 1974
- Filipe, M.I., A.C. Branfoot: Mucin histochemistry of the colon.
Current topics of pathology 63:143-178, 1976
- Filipe, M.I., K.B. Cook: Changes in composition of mucin in mucosa adjacent to carcinoma of the colon as compared with the normal: A biochemical investigation.
J. Clin. Pathol. 27:315-318, 1974
- Filipe, M.I.: Mucin of normal, premalignant, and malignant colonic mucosa.
In: Progress in cancer research and therapy
Ed. Wolman, S.R., Mastromarino, A.J.
Markers of colonic cell differentiation
Vol. 29:237-251, 1984

- Gad, A., B. Sylven: On the nature of the high iron diamin method for sulfomucins.
J. Histochem. Cytochem. 17:156-160, 1969
- Greaves, P. et al.: Transitional mucosa and survival in human colorectal cancer.
Cancer 46:764-770, 1980
- Isaacson, P., P.A. Attwood: Failure to demonstrate specificity of the morphological and histochemical change in mucosa adjacent to colonic carcinoma (transitional mucosa).
J. Clin. Pathol. 32:214-218, 1979
- Kaye, G.I. et al.: Comparative electron microscopic features of normal, hyperplastic and adenomatous human colonic epithelium. Variations in cellular structure relative to the process of epithelial differentiation.
Gastroenterology 64:926-945, 1973
- Lev, R., S.S. Spicer: Specific staining of sulfate groups with Alcian blue at low pH.
J. Histochem. Cytochem. 12:309, 1964
- Lev, R., S.S. Spicer: A histochemical comparison of human epithelial mucins in normal and hypersecretory states including pancreatic fibrosis.
Amer. J. Pathol. 46:23-47, 1965
- Lev, R.: The mucin histochemistry of normal and neoplastic gastric mucosa.
Lab. Invest. 14:2080-2100, 1966
- Lev, R.: A histochemical study of glycogen and mucin in developing human foetal epithelia.
Histochem. J. 1:152-165, 1968
- Lev, R., D. Orlic: Histochemical and radioantographic studies of normal human fetal colon.
Histochemistry 39:301-311, 1974
- Lindner, J.: Zur Physiologie und Pathologie der Schleimbildung des Darms.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 111-154, 1969

- Lindner, J.: Beitrag zur Histochemie und Radiochemie der epithelialen Schleimbildung des Magen-Darm-Traktes. Acta histochem. Suppl 9:295-330, 1971
- Listinsky, C., R. Ridell: Patterns of mucin secretion in neoplastic and non neoplastic disease of the colon. Hum. Pathol. 12:923-929, 1981
- Morson, B.C.: Evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 34:845-849, 1974
- Morson, B.C., F. Konishi: Dysplasia in the colorectum. Clinics in gastroenterology Suppl 1
In: Recent advances in gastrointestinal pathology. Ed. R. Wright. London: Saunders 1980
- Muto, T. et al.: The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 36:2251-2270, 1975
- Otto, H.F., M. Wanke, J. Zeitlhofer: Darm und Peritoneum In: Spezielle pathologische Anatomie. Bd.2 Teil 2 Ed. Doerr, W., Seifert, G., Uehlinger, E. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1976
- Pittmann, F.E., J.C. Pittmann: An electron microscopic study of the epithelium of normal human sigmoid colonic mucosa. Gut 7:644-661, 1966
- Podolsky, D.K., K.J. Isselbacher: Composition of human colonic mucin. Selective alteration in inflammatory bowel disease. J. Clin. Invest. 72:142-153, 1983
- Ridell, R.H., B. Levin: Ultrastructure of the transitioal mucosa adjacent to large bowel carcinoma. Cancer 40:2509-2522, 1977
- Saffos, R.O., R.M. Rhatigan: Benign (non-polypoid) mucosal change adjacent to carcinomas of the colon. Hum. Pathol. 8:441-449, 1977
- Schneider, A. et al.: Zum diagnostischen Wert muzinhisto-chemischer Reaktionen an Biopstaten der Dickdarm-schleimhaut. Zbl. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 128:71-79, 1983

- Shamsuddin, A.K., B.F. Trump: Colon epithelium. III. In vitro studies of colon carcinogenesis in Fischer 344 rats. N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine- induced changes in colon epithelium in explant culture.
J. Nat. Cancer Inst. 66:403-411, 1981
- Shamsuddin, A.K. et al.: Colon epithelium. IV. Human colon carcinogenesis. Changes in human colon mucosa adjacent to and remote from carcinomas of the colon.
J. Nat. Cancer Inst. 66:413-418, 1981
- Shamsuddin, A.K.: Microscopic intraepithelial neoplasia in large bowel mucosa.
Hum. Pathol. 13:510-512, 1982
- Shamsuddin, A.K. et al.: Human large intestinal epithelium: light microscopy, histochemistry and ultrastructure.
Hum. Pathol. 13:790-803, 1982
- Spicer, S.S.: Diamin methods for differentiating mucosubstances histochemically.
J. Histochem. Cytochem. 13:211-231, 1965
- Spicer, S.S., B. Schulte: Ultrastructural methods for localizing complex carbohydrates.
Hum. Pathol. 13:343-354, 1982
- Ueberberg, H. et al.: Elektronenoptische Audiographie der Synthese saurer Mukopolysaccharide in Becherzellen des Dünndarms.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 53:197-205, 1969

Lebenslauf

Am 14. April 1949 wurde ich als einzige Tochter des Richters Friedrich Teubner und seiner Ehefrau Waltraud Teubner, geb. Ehrhardt, in Berlin geboren.

Nach sechsjähriger Grundschulzeit besuchte ich das Fichtenberg Gymnasium in Berlin, an dem ich 1968 das Abitur ablegte.

Meine Ausbildung als Apothekerin begann ich 1968 mit dem Apothekerpraktikum im Auguste-Viktoria Krankenhaus und in der Kopernikus-Apotheke in Berlin. Das Pharmazeutische Vorexamen bestand ich 1970. An der Freien Universität Berlin studierte ich 1971-1974 Pharmazie und schloß dieses Studium mit dem Pharmazeutischen Staatsexamen und der Approbation als Apothekerin ab.

Zum Wintersemester 1974/75 nahm ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin auf und heiratete den Dipl.-Kfm. Bernhard Krobs. Im Dezember 1975 wurde unser Sohn Thomas geboren.

Mein Studium der Humanmedizin beendete ich 1983 mit der Erlangung der Approbation als Ärztin.

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung bei der Durchführung meiner Arbeit möchte ich meinen herzlichen Dank an Herrn Professor Dr. med. F. Niedobitek zum Ausdruck bringen.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Oberarzt Dr. med. K. Dumke, dessen fachlicher Rat und wertvolle Anleitung mir die Ausgestaltung der Arbeit in der vorliegenden Form ermöglicht hat.

Allen medizinisch-technischen Assistentinnen des Pathologischen Instituts, die meine praktischen Arbeiten mit freundlichen Hinweisen und Hilfeleistungen unterstützt haben, bin ich ebenfalls zu Dank verpflichtet.

